

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

20.12.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2003年12月17日

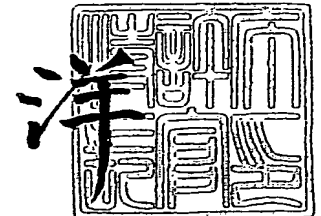
出 願 番 号  
Application Number: 特願2003-420031  
[ST. 10/C]: [JP2003-420031]

出 願 人  
Applicant(s): 武田薬品工業株式会社

2005年 2月 3日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川



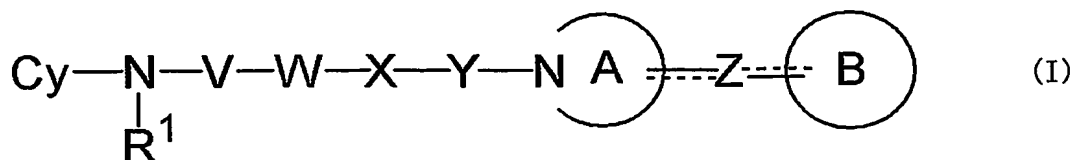
【書類名】 特許願  
【整理番号】 B03248  
【提出日】 平成15年12月17日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07C275/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 大阪府箕面市半町 4 丁目 1 2 - 2 5 - 2 0 2  
    【氏名】 久保 恵司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県西宮市上大市 4 丁目 2 1 - 2 3 - 3 0 6  
    【氏名】 今枝 泰宏  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002934  
    【氏名又は名称】 武田薬品工業株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 100114041  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高橋 秀一  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100106323  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 関口 陽  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005142  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1  
    【包括委任状番号】 9909276  
    【包括委任状番号】 0203423

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



〔式中、Cy は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R<sup>1</sup> は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、V は -C(O)-、-S(O)- または -S(O)<sub>2</sub>- を示し、W は -N(R<sup>2</sup>)-、-O- または結合手を示し (R<sup>2</sup> は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、X は置換されていてもよいアルキレンを示し、Y は -C(O)-、-S(O)- または -S(O)<sub>2</sub>- を示し、Z は結合手、置換されていてもよい鎖状炭化水素基または -N= を示し、環 A は置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を示し、環 B は置換されていてもよい含窒素複素環を示し、

【化 2】

はそれぞれ独立して一重結合または二重結合を示し、R<sup>1</sup> は R<sup>2</sup> と結合して置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよく、R<sup>2</sup> は X の置換基と結合して置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

請求項 1 記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項 3】

Cy が置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい 5 ないし 6 員の芳香族単環式複素環基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 4】

Cy がハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

R<sup>1</sup> が水素原子である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

V が -C(O)- である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7】

W が -N(R<sup>2</sup>)- である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

X が置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルまたはエステル化されていてもよいカルボキシルで置換されていてもよい C<sub>1</sub> - 4 アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

X が置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基で置換されていてもよいメチレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 10】

Y が -C(O)- である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

-W-X-Y- がアミノ酸残基である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 12】

環 A が置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいピペラジン環であ

る請求項 1 記載の化合物。

【請求項 13】

環 B が置換されていてもよい単環式含窒素複素環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 14】

単環式含窒素複素環がピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、イミダゾリン環、ピロリジン環、ピリジン環、イミダゾール環またはチアゾリン環である請求項 13 記載の化合物。

【請求項 15】

環 B が置換されていてもよい縮合含窒素複素環である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 16】

縮合含窒素複素環が縮合ピリジン環、縮合イミダゾール環または縮合チアゾリン環である請求項 15 記載の化合物。

【請求項 17】

Z が結合手または C<sub>1-6</sub> アルキレンである請求項 1 記載の化合物。

【請求項 18】

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素、N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素およびN-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素からなる群から選ばれた化合物またはその塩。

【請求項 19】

請求項 1 または 2 記載の化合物を含有することを特徴とする医薬。

【請求項 20】

抗血液凝固剤である請求項 19 記載の医薬。

【請求項 21】

活性化血液凝固第 X 因子阻害剤である請求項 19 記載の医薬。

【請求項 22】

心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療剤である請求項 19 記載の医薬。

【請求項 23】

エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症または深部静脈血栓症の二次発症の予防・治療剤である請求項 19 記載の医薬。



## 【書類名】明細書

【発明の名称】ウレア誘導体、その製造法及び用途

## 【技術分野】

【0001】

本発明は活性化血液凝固第X因子(FXa)を阻害して抗凝固作用ならびに抗血栓作用を有する、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症、癌などの予防および治療に有用な新規ウレア誘導体、その製造方法および用途に関する。

## 【背景技術】

【0002】

心筋梗塞、脳血栓症等の予防および治療には血栓の形成を抑制することが重要であり、血栓抑制剤として抗トロンビン剤、血小板凝集阻害剤等の研究開発が種々行われている。しかしながら、血小板凝集阻害剤はもちろん、抗トロンビン剤も抗凝固作用と共に血小板の凝集を抑制することから、これらの薬剤は副作用として出血傾向等を示し、その安全性に問題がある。一方、FXa阻害剤は、特異的に凝固因子のみを阻害するため安全な抗凝固剤になると考えられている。

これまで、FXa阻害作用を有する化合物が、例えば特許文献1～15および非特許文献1～2等に開示されている。

【0003】

【特許文献1】国際公開第96/10022号パンフレット

【特許文献2】国際公開第02/06234号パンフレット

【特許文献3】国際公開第03/045912号パンフレット

【特許文献4】国際公開第02/48099号パンフレット

【特許文献5】国際公開第00/76970号パンフレット

【特許文献6】国際公開第00/76971号パンフレット

【特許文献7】国際公開第01/96296号パンフレット

【特許文献8】国際公開第01/96303号パンフレット

【特許文献9】国際公開第01/96304号パンフレット

【特許文献10】国際公開第01/96323号パンフレット

【特許文献11】国際公開第03/010160号パンフレット

【特許文献12】国際公開第03/049735号パンフレット

【特許文献13】国際公開第03/049737号パンフレット

【特許文献14】国際公開第03/050109号パンフレット

【特許文献15】国際公開第02/074735号パンフレット

【非特許文献1】「J. W. Liebeschuetzら、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー、2002年、第45巻、p. 1221」

【非特許文献2】「W. W. K. R. Mederskiら、バイオオーガニック&amp;メディシナル・ケミストリー・レターズ、2003年、第13巻、p. 3715」

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

【0004】

従来のFXa阻害剤と比べて、薬効、経口吸収性、作用持続性などに優れ、かつ副作用の少ない、血栓症治療薬として有用な新規化合物の開発が望まれている。

## 【課題を解決するための手段】

【0005】

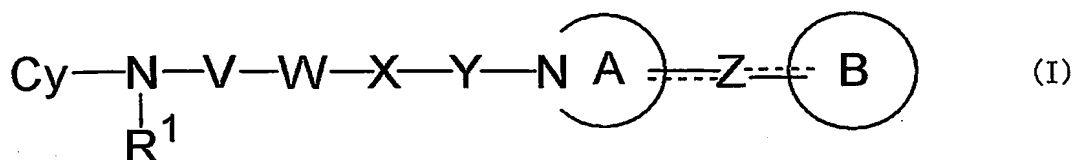
本発明者らは、FXaに対し選択性が高く強力な阻害作用を有するウレア誘導体が経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮でき、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症および癌の予防および治療に有用であると考えて、鋭意研究を重ねてきた。

その結果、下記式(I)で表される新規ウレア誘導体またはその塩〔以下、化合物(I)と称することがある〕が特異的で強力なFXa阻害作用を有し、安全性が高く、経口投与で持続的かつ十分な効果を発揮することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明は、  
(1) 式 (I)

【化1】



〔式中、Cyは置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Vは-C(O)-、-S(O)- または -S(O)<sub>2</sub>- を示し、Wは -N(R<sup>2</sup>)-、-O- または結合手を示し (R<sup>2</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、Xは置換されていてもよいアルキレンを示し、Yは -C(O)-、-S(O)- または -S(O)<sub>2</sub>- を示し、Zは結合手、置換されていてもよい鎖状炭化水素基または -N= を示し、環Aは置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を示し、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、

【化2】

はそれぞれ独立して一重結合または二重結合を示し、R<sup>1</sup>はR<sup>2</sup>と結合して置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよく、R<sup>2</sup>はXの置換基と結合して置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよい。〕で表される化合物またはその塩；

- (2) 前記 (1) 記載の化合物のプロドラッグ；
- (3) Cyが置換されていてもよいフェニルまたは置換されていてもよい5ないし6員の芳香族単環式複素環基である前記 (1) 記載の化合物；
- (4) Cyがハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルである前記 (1) 記載の化合物；
- (5) R<sup>1</sup>が水素原子である前記 (1) 記載の化合物；
- (6) Vが-C(O)-である前記 (1) 記載の化合物；
- (7) Wが-N(R<sup>2</sup>)-である前記 (1) 記載の化合物；
- (8) Xが置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルボモイルまたはエステル化されていてもよいカルボキシルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキレンである前記 (1) 記載の化合物；
- (9) Xが置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基で置換されていてもよいメチレンである前記 (1) 記載の化合物；
- (10) Yが-C(O)-である前記 (1) 記載の化合物；
- (11) -W-X-Y-がアミノ酸残基である前記 (1) 記載の化合物；
- (12) 環Aが置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいピペラジン環である前記 (1) 記載の化合物；
- (13) 環Bが置換されていてもよい単環式含窒素複素環である前記 (1) 記載の化合物；
- (14) 単環式含窒素複素環がピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、イミダゾリン環、ピロリジン環、ピリジン環、イミダゾール環またはチアゾリン環である前記 (13) 記載の化合物；
- (15) 環Bが置換されていてもよい縮合含窒素複素環である前記 (1) 記載の化合物；
- (16) 縮合含窒素複素環が縮合ピリジン環、縮合イミダゾール環または縮合チアゾリン環である前記 (15) 記載の化合物；
- (17) Zが結合手またはC<sub>1</sub>-6アルキレンである前記 (1) 記載の化合物；

(18) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素、N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素およびN-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素からなる群から選ばれた化合物またはその塩；

(19) 前記(1)または(2)記載の化合物を含有することを特徴とする医薬；

(20) 抗血液凝固剤である前記(19)記載の医薬；

(21) 活性化血液凝固第X因子阻害剤である前記(19)記載の医薬；

(22) 心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症または閉塞性動脈硬化症の予防・治療剤である前記(19)記載の医薬；

(23) エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症または深部静脈血栓症の二次発症の予防・治療剤である前記(19)記載の医薬；などに関する。

#### 【0007】

前記式中、Cyは置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示す。

Cyで示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素基等が好ましく、中でもフェニル等が特に好ましい。

Cyで示される「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]ピリダジニル、ピラゾロ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、イミダゾ[1,5-a]ピリジル、イミダゾ[1,2-b]ピリダジニル、イミダゾ[1,2-a]ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-a]ピリジル、1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジニル等の8~16員（好ましくは、8~12員）の芳香族縮合複素環基が挙げられ、好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基、とりわけ好ましくはピリジル、ピリミジル、チエニル、チアゾリル等が挙げられる。

#### 【0008】

Cyで示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」および「置換されていてもよい芳香族複素環基」における「芳香族炭化水素基」または「芳香族複素環基」が有していてもよい置換基（以下、「Cyの置換基」と称することがある）としては、例えば、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいイミドイル（例えば、式-C(E')=N-E〔式中、E

およびE'はそれぞれ水素原子または置換基を示す(Eは好ましくは水素原子を示す)で表される基等)、置換されていてもよいアミジノ(例えば、式-C(NT'T')=N-T[式中、T、T'およびT'はそれぞれ水素原子または置換基を示す(Tは好ましくは水素原子を示す)]で表される基等)、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいチオカルバモイル、置換されていてもよいスルファモイル基、エステル化されていてもよいカルボキシル、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等、好ましくは塩素、臭素等)、シアノ基、ニトロ基、アシル等が挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは1ないし3個)置換していてもよい。

#### 【0009】

Cyの置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、後述するR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」と同様の基などが挙げられる。

該「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、例えば、水酸基、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、アシル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-6アルカノイル、ベンゾイル等)、置換されていてもよいアミノ[該アミノは、例えば、低級アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等)、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、アシル(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-6アルカノイル、ベンゾイル等)等の1または2個を置換基として有していてもよく、ピロリジニルやピペリジニル等の環状アミンでもよい。]、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、トリフルオロメチル等のC<sub>1</sub>-6アルキル)、1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、トリフルオロメトキシ等のC<sub>1</sub>-6アルコキシ等)、オキソ、チオキソ等が挙げられ、これらの置換基は、同一または異なって1ないし3個(好ましくは1または2個)置換しているのが好ましい。

#### 【0010】

Cyの置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば、環系を構成する原子(環原子)として、酸素原子、硫黄原子および窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種(好ましくは1ないし2種)を少なくとも1個(好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個)含む芳香族複素環基、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環基(脂肪族複素環基)等が挙げられる。

該「芳香族複素環基」としては、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、フラザニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル等の5ないし6員の芳香族単環式複素環基、および、例えば、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ[b]チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1,2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1,2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 $\alpha$ -カルボリニル、 $\beta$ -カルボリニル、 $\gamma$ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトロリニル、インドリジニル、ピロロ[1,2-b]

ピリダジニル、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジニル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジル、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジニル等の8~16員（好ましくは、8~12員）の芳香族縮合複素環基が挙げられ、好ましくは、前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基、とりわけ好ましくはピリジル、ピリミジル、チエニル、チアゾリル等が挙げられる。

該「非芳香族複素環基」としては、例えば、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル等の3~8員（好ましくは5~6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式複素環基（脂肪族単環式複素環基）、1,3-ジヒドロイソインドリル等のように前記した非芳香族単環式複素環基1~2個（好ましくは、1個）がベンゼン環1~2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環基、前記した非芳香族単環式複素環基1~2個（好ましくは、1個）が前記した5ないし6員の芳香族単環式複素環基の複素環1~2個（好ましくは、1個）と縮合した複素環基、あるいは1,2,3,4-テトラヒドロキノリル、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル等のように前記した芳香族単環式複素環基又は芳香族縮合複素環基の一部又は全部の二重結合が飽和した非芳香族複素環基等が挙げられる。

該「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」が有していてもよい置換基としては、前記したC<sub>y</sub>の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基が有していてもよい置換基と同様な数の同様な基などが挙げられる。

#### 【0011】

C<sub>y</sub>の置換基としての「置換されていてもよいアミノ」、「置換されていてもよいイミドイル」、「置換されていてもよいアミジノ」、「置換されていてもよい水酸基」および「置換されていてもよいチオール基」における置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）およびハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシ等）から選ばれた置換基で置換されていてもよい低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、アシル（C<sub>1</sub>-6アルカノイル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等）、ベンゾイル、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル等）、ベンゼンスルホニル等）、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリフルオロメトキシカルボニル、2,2,2-トリフルオロエトキシカルボニル、トリクロロメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル等）、フェニルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル（例、ベンジルオキシカルボニル等）、複素環基（例えば、前記したC<sub>y</sub>の置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など）等が挙げられる。C<sub>y</sub>の置換基としての「置換されていてもよいアミノ」における「アミノ」は、置換されていてもよいイミドイル（例、C<sub>1</sub>-6アルカノイルイミドイル（例、ホルミルイミドイル、アセチルイミドイルなど）、C<sub>1</sub>-6アルコキシイミドイル、C<sub>1</sub>-6アルキルチオイミドイル、アミジノ等）、1~2個のC<sub>1</sub>-6アルキルで置換されていてもよいアミノなどで置換されていてもよく、また、2個の置換基が窒素原子と一緒になって環状アミノを形成する場合もあり、このような場合の環状アミノとしては、例えば、1-アゼチジニル、1-ピロリジニル、ピペリジノ、チオモルホリノ、モルホリノ、4位が置換されていてもよい1-ピペラジニル（置換基としては低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7</sub>-10アラルキル等）、芳香族炭化水素基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6</sub>-10芳香族炭化水素基等）、1-ピロリル、1-イミダゾリル等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノなどが挙げられる。

## 【0012】

C<sub>y</sub>の置換基としての置換基としての「置換されていてもよいカルバモイル」としては、無置換のカルバモイルのほか、N-モノ置換カルバモイルおよびN,N-ジ置換カルバモイルが挙げられる。

該「N-モノ置換カルバモイル」としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、低級アルケニル（例、ビニル、アリル、イソプロペニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等のC<sub>2</sub>-6アルケニル等）、シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等のC<sub>3</sub>-6シクロアルキル等）、芳香族炭化水素基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6</sub>-10芳香族炭化水素基等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7</sub>-10アラルキル、好ましくはフェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル等）、アリアルアルケニル（例、シンナミル等のC<sub>8</sub>-10アリアルアルケニル、好ましくはフェニル-C<sub>2</sub>-4アルケニル等）、複素環基（例えば、前記したC<sub>y</sub>の置換基としての「置換されていてもよい炭化水素基」における置換基としての「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」と同様な基など）、1~2個のC<sub>1</sub>-6アルキルで置換されていてもよいアミノ等が挙げられる。該低級アルキル、低級アルケニル、シクロアルキル、芳香族炭化水素基、アラルキル、アリアルアルケニル、複素環基は置換基を有していてもよく、その置換基としては、例えば、水酸基、置換されていてもよいアミノ〔該アミノは、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、アシル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-6アルカノイル、ベンゾイル等）、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル等の1又は2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルキル、1ないし5個のハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）で置換されていてもよい低級アルコキシ等が挙げられる。該低級アルキルとしては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等が挙げられ、特にメチル、エチル等が好ましい。該低級アルコキシとしては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1</sub>-6アルコキシ等が挙げられ、特にメトキシ、エトキシ等が好ましい。また、これらの置換基は、同一または異なって1ないし3個（好ましくは1または2個）置換しているのが好ましい。

該「N,N-ジ置換カルバモイル」としては、窒素原子上に2個の置換基を有するカルバモイル基を意味し、該置換基の一方の例としては上記した「N-モノ置換カルバモイル」における置換基と同様のものが挙げられ、他方の例としては、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、C<sub>3</sub>-6シクロアルキル（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等）、C<sub>7</sub>-10アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等、好ましくはフェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル等）等が挙げられる。また、2個の置換基が窒素原子と一緒にあって環状アミノを形成する場合もあり、この様な場合の環状アミノカルバモイルとしては、例えば、1-アゼチジニルカルボニル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル（硫黄原子は酸化されていてもよい）、4位が置換されていてもよい1-ピペラジニルカルボニル（置換基としては低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、アラルキル（例、ベンジル、フェネチル等のC<sub>7</sub>-10アラルキル等）、芳香族炭化水素基（例、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等のC<sub>6</sub>-10芳香族炭化水素基等）等の3~8員（好ましくは5~6員）の環状アミノカルボニルなどが挙げられる。

Cyの置換基としての「置換されていてもよいチオカルバモイル」および「置換されていてもよいスルファモイル」における置換基としては、前記した「置換されていてもよいカルバモイル」における置換基と同様のものなどが挙げられる。

#### 【0013】

Cyの置換基としての「エステル化されていてもよいカルボキシル」としては、遊離のカルボキシルのほか、例えば、低級アルコキシカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アラキルオキシカルボニル等が挙げられる。

該「低級アルコキシカルボニル」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ネオペンチルオキシカルボニル等のC<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル等が挙げられ、中でもメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル等のC<sub>1</sub>-3アルコキシカルボニル等が好ましい。

該「アリアルオキシカルボニル」としては、例えば、フェノキシカルボニル、1-ナフトキシカルボニル、2-ナフトキシカルボニル等のC<sub>7</sub>-12アリアルオキシカルボニル等が好ましい。

該「アラキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル等のC<sub>7</sub>-10アラキルオキシカルボニル等（好ましくは、C<sub>6</sub>-10アリアル-C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニルなど）が好ましい。

該「アリアルオキシカルボニル」、「アラキルオキシカルボニル」は置換基を有していてもよく、その置換基としては、前記したN-モノ置換カルバモイルの置換基の例としての芳香族炭化水素基、アラキルの置換基として挙げたものと同様のものが同様な数用いられる。

#### 【0014】

Cyの置換基としての「アシル基」としては、カルボン酸由来のアシル、スルフィン酸由来のアシル、スルホン酸由来のアシルおよびホスホン酸由来のアシルなどが挙げられる。

該「カルボン酸由来のアシル」としては、水素原子または前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とカルボニル(-C(O)-)とが結合したもの、例えば、ホルミル；アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、クロトニル、トリフルオロアセチルなどのハロゲン化されていてもよい鎖状もしくは環状のC<sub>2</sub>-8アルカノイル；ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどが挙げられ、なかでも、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイルなどのC<sub>2</sub>-5アルカノイルなどが好ましい。

該「スルフィン酸由来のアシル」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルフィニル(-S(O)-)とが結合したもの、例えば、メタンスルフィニル、エタンスルフィニル、プロパンスルフィニル、シクロプロパンスルフィニル、シクロペンタンスルフィニル、シクロヘキサンスルフィニル等のハロゲン化されていてもよい鎖状もしくは環状のC<sub>1</sub>-6アルキルスルフィニル、ベンゼンスルフィニル、トルエンスルフィニルなどが挙げられる。

該「スルホン酸由来のアシル」としては、前記した「N-モノ置換カルバモイル」が窒素原子上に1個有する置換基とスルホニル(-S(O)<sub>2</sub>-)とが結合したもの、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル、シクロプロパンスルホニル、シクロペンタンスルホニル、シクロヘキサンスルホニル等のハロゲン化されていてもよい鎖状もしくは環状のC<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニルなどが挙げられる。

該「ホスホン酸由来のアシル」としては、例えば、ジメチルホスホノ、ジエチルホスホノ、ジイソプロピルホスホノ、ジブチルホスホノ、2-オキシド-1,3,2-ジオキサホスフィナン-2-イルなどの、環を形成していてもよい（モノ-もしくはジ-C<sub>1</sub>-4ア

ルキル) ホスホノなどが挙げられる。

#### 【0015】

Cyとしては、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニル基；またはハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、置換されていてもよいアミノ、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミジノおよびエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシルから選ばれた置換基で置換されていてもよい5ないし6員の芳香族単環式複素環基（好ましくは、ピリジル）が好ましい。

なかでも、ハロゲン原子またはC<sub>2-4</sub>アルケニル（好ましくは、ハロゲン原子）で置換されていてもよいフェニルが好ましく、ハロゲン原子で置換されていてもよいフェニルがより好ましい。

#### 【0016】

前記式中、R<sup>1</sup> は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。

#### 【0017】

R<sup>1</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えばアルキル、アルケニル、アルキニル、芳香族炭化水素基、シクロアルキル、シクロアルケニル、アラルキルなどが挙げられる。

該「アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルプロピル等のC<sub>1-6</sub>アルキル等が挙げられる。

該「アルケニル」としては、例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-メチルアリル、1-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC<sub>2-6</sub>アルケニル等が挙げられる。

該「アルキニル」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル等のC<sub>2-6</sub>アルキニルが挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、単環式又は縮合多環式芳香族炭化水素基が挙げられ、例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル等のC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素基等が挙げられる。

該「シクロアルキル」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等のC<sub>3-7</sub>シクロアルキル等が挙げられる。

該「シクロアルケニル」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等のC<sub>3-6</sub>シクロアルケニル等が挙げられる。

該「アラルキル」としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどのフェニル-C<sub>1-6</sub>アルキル基および、例えば（1-ナフチル）メチル、（2-ナフチル）メチル、2-（1-ナフチル）エチル、2-（2-ナフチル）エチルなどのナフチル-C<sub>1-6</sub>アルキル基などのC<sub>7-16</sub>アラルキル基などが挙げられる。

#### 【0018】

R<sup>1</sup> で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、前記したCyの置換基と同様な数の同様の基、およびオキソ基、チオキソ基などが挙げられる。



## 【0019】

R<sup>1</sup>としては、水素原子またはC<sub>1</sub>-6アルキルなどが好ましく、なかでも水素原子がより好ましい。

## 【0020】

前記式中、Vは-C(O)-、-S(O)- または -S(O)<sub>2</sub>-を示す。

Vとしては-C(O)-が好ましい。

## 【0021】

前記式中、Wは -N(R<sup>2</sup>)-、-O- または結合手を示し、R<sup>2</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す。

R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、例えば、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基と同様の基などが挙げられ、該炭化水素基が有していてもよい置換基としては、前記したR<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基などが挙げられる。

Wとしては、-N(R<sup>2</sup>)- または -O- が好ましく、なかでも -N(R<sup>2</sup>)- がより好ましい。R<sup>2</sup>としては、水素原子またはC<sub>1</sub>-4アルキルなどが好ましく、なかでも水素原子がより好ましい。

## 【0022】

前記式中、Xは置換されていてもよいアルキレンを示す。該アルキレンとしては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等のC<sub>1</sub>-6アルキレンが挙げられる。

該アルキレンが有していてもよい置換基としては、前記したC<sub>y</sub>で示される「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における「芳香族炭化水素基」が有していてもよい置換基と同様な数の同様の基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられる。

## 【0023】

Xとしては、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい芳香族複素環基、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいカルバモイルまたはエステル化されていてもよいカルボキシルで置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキレンが好ましく、なかでも、Xが置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基で置換されていてもよいメチレンがより好ましい。そのなかでも、C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニル、C<sub>2</sub>-6アルキニル、フェニル、C<sub>3</sub>-7シクロアルキル、C<sub>3</sub>-6シクロアルケニル、C<sub>7</sub>-16アラルキルまたは5ないし6員の芳香族単環式複素環基（該C<sub>1</sub>-6アルキル、C<sub>2</sub>-6アルケニル、C<sub>2</sub>-6アルキニル、フェニル、C<sub>3</sub>-7シクロアルキル、C<sub>3</sub>-6シクロアルケニル、C<sub>7</sub>-16アラルキルおよび5ないし6員の芳香族単環式複素環基は、それぞれ、水酸基、C<sub>1</sub>-6アルキルで置換されていてもよいチオール基、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、アシル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-6アルカノイル、ベンゾイル、C<sub>1</sub>-6アルキルスルフィニル、C<sub>1</sub>-6アルキルスルホニル等）、置換されていてもよいアミノ〔該アミノは、例えば、低級アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル等）、カルボキシル、C<sub>1</sub>-6アルコキシカルボニル、アシル（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル等のC<sub>1</sub>-6アルカノイル、ベンゾイル等）等の1または2個を置換基として有していてもよい。〕、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、カルバモイルオキシ、ニトロ基、シアノ基、1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル（例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等のC<sub>1</sub>-6アルキル）、1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよいフェニル、フェニルもしくは1ないし5個のハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ等のC<sub>1</sub>-6アルコキシ等

)、5ないし6員の芳香族単環式複素環基、オキシ、チオキシなどで置換されていてもよい)などで置換されていてもよいメチレンが特に好ましい。

#### 【0024】

前記式中、Yは  $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$  または  $-S(O)_2-$  を示す。

Yとしては  $-C(O)-$  が好ましい。

#### 【0025】

前記式中、 $-W-X-Y-$ はアミノ酸残基であることが好ましい。

該アミノ酸残基は、アミノ酸を構成するアミノ基(無置換のアミノ基またはN-モノ置換アミノ基)およびカルボキシ基から、それぞれ水素原子1個とヒドロキシラジカルを除去して得られる2価の基であればどのような基であってもよい。

該アミノ酸残基の母体となるアミノ酸としては、例えば、アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、グルタミン、グルタミン酸、2-アミノマロン酸、2-アミノアジピン酸、グリシン、ヒスチジン、イソロイシン、ロイシン、リジン、オルニチン、2,4-ジアミノ酪酸、メチオニン、フェニルアラニン、プロリン、4-ヒドロキシプロリン、チオプロリン、アゼチジン-2-カルボン酸、ピペコリン酸(ピペリジン-2-カルボン酸)、インドリン-2-カルボン酸、テトラヒドロイソキノリン-3-カルボン酸、セリン、スレオニン、トリプトファン、5-メチルトリプトファン、チロシン、バリン、アロイソロイシン、ノルバリン、ノルロイシン、tert-ロイシン、 $\gamma$ -メチルロイシン、フェニルグリシン、2-アミノ酪酸、システイン酸、ホモシステイン酸、1-ナフチルアラニン、2-ナフチルアラニン、2-チエニルグリシン、3-チエニルグリシン、3-ベンゾチエニルアラニン、4-ビフェニルアラニン、ペンタメチルフェニルアラニン、1-アミノシクロプロパン-1-カルボン酸、1-アミノシクロブタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸、1-アミノシクロヘプタン-1-カルボン酸などの $\alpha$ -アミノ酸、 $\beta$ -アラニン、アゼチジン-3-カルボン酸などの $\beta$ -アミノ酸が挙げられる。

#### 【0026】

これらのアミノ酸に官能基、例えば水酸基、チオール基、アミノ基、イミノ基、カルボキシル基等がある場合、これらの官能基は適当な置換基で置換されていてもよい。

ここにおいて置換された水酸基としては、例えば $C_{1-6}$ アルカノイルオキシ(例えばホルミルオキシ、アセトキシ、プロピオニルオキシ等)、 $C_{4-9}$ 脂環状カルボニルオキシ(例えばシクロペンタンカルボニルオキシ、シクロヘキサンカルボニルオキシ等)、 $C_{7-15}$ アリールカルボニルオキシ(例えばベンゾイルオキシ、4-メチルベンゾイルオキシ等)、 $C_{8-16}$ アラルキルカルボニルオキシ(例えばフェニルアセトキシ、2-フェニルプロピオニルオキシ、3-フェニルプロピオニルオキシ、ジフェニルアセトキシ等)、芳香族複素環-アルキルカルボニルオキシ(例えばインドール-2-イルアセトキシ、インドール-3-イルアセトキシ等)、 $C_{1-6}$ アルコキシ(例えばメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、tert-ブトキシ等)、 $C_{3-8}$ シクロアルコキシ(例えばシクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等)、 $C_{6-12}$ アリールオキシ(例えばフェニルオキシ、4-メチルフェニルオキシ等)、 $C_{7-15}$ アラルキルオキシ(例えばベンジルオキシ、フェネチルオキシ、ジフェニルメトキシ等)等が挙げられる。置換された水酸基を有する $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばO-アセチルセリン、O-アセチルスレオニン、4-アセトキシプロリン、O-ベンゾイルセリン、O-ベンゾイルスレオニン、4-ベンゾイルオキシプロリン、O-フェニルアセチルセリン、O-フェニルアセチルスレオニン、4-フェニルアセトキシプロリン、O-エチルセリン、O-エチルスレオニン、4-エトキシプロリン、O-シクロヘキシルセリン、O-シクロヘキシルスレオニン、4-シクロヘキシルオキシプロリン、O-フェニルセリン、O-フェニルスレオニン、4-フェノキシプロリン、O-ベンジルセリン、O-ベンジルスレオニン、4-ベンジルオキシプロリン、O-ジフェニルメチルセリン、O-ジフェニルメチルスレオニン、4-ジフェニルメトキシプロリン等が挙げられる。

置換されたチオール基としては、例えば $C_{1-6}$ アルカノイルチオ(例えばホルミルチ

オ、アセチルチオ、プロピオニルチオ等)、 $C_4 - 9$  脂環状カルボニルチオ (例えばシクロペンタンカルボニルチオ、シクロヘキサンカルボニルチオ等)、 $C_7 - 15$  アリールカルボニルチオ (例えばベンゾイルチオ、4-メチルベンゾイルチオ等)、 $C_8 - 16$  アラルキルカルボニルチオ (例えばフェニルアセチルチオ、2-フェニルプロピオニルチオ、3-フェニルプロピオニルチオ、ジフェニルアセチルチオ等)、 $C_1 - 6$  アルキルチオ (例えばメチルチオ、エチルチオ、*n*-プロピルチオ、*tert*-ブチルチオ等)、 $C_3 - 8$  シクロアルキルチオ (例えばシクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等)、 $C_6 - 12$  アリールチオ (例えばフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ等)、 $C_7 - 15$  アラルキルチオ (例えばベンジルチオ、フェネチルチオ、ジフェニルメチルチオ等) 等が挙げられる。置換されたチオール基を有する $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばS-アセチルシステイン、S-ベンゾイルシステイン、S-フェニルアセチルシステイン、S-エチルシステイン、S-シクロヘキシルシステイン、S-フェニルシステイン、S-ベンジルシステイン等が挙げられる。

置換されたアミノ基としては、例えば $C_1 - 6$  アルキルアミノ (例えばN-メチルアミノ、N-エチルアミノ、N-*tert*-ブチルアミノ等)、 $C_3 - 8$  シクロアルキルアミノ (例えばN-シクロペンチルアミノ、N-シクロヘキシルアミノ等)、 $C_6 - 12$  アリールアミノ (例えばN-フェニルアミノ、N- $\{4\text{-メチルフェニル}\}$  アミノ等)、 $C_7 - 15$  アラルキルアミノ (例えばN-ベンジルアミノ、N-フェネチルアミノ、N- $\{2\text{-クロロベンジル}\}$  アミノ、N- $\{3\text{-クロロベンジル}\}$  アミノ、N- $\{4\text{-クロロベンジル}\}$  アミノ、N- $\{2\text{-メチルベンジル}\}$  アミノ、N- $\{3\text{-メチルベンジル}\}$  アミノ、N- $\{4\text{-メチルベンジル}\}$  アミノ、N- $\{2\text{-メトキシベンジル}\}$  アミノ、N- $\{3\text{-メトキシベンジル}\}$  アミノ、N- $\{4\text{-メトキシベンジル}\}$  アミノ等)、芳香族複素環- $C_1 - 6$  アルキルアミノ (例えば2-フリルメチルアミノ、3-フリルメチルアミノ、2-チエニルメチルアミノ、3-チエニルメチルアミノ、インドール-2-イルメチルアミノ、インドール-3-イルメチルアミノ) ; 及び置換されたアミド基として、 $C_1 - 6$  脂肪族アシルアミド (例えばホルムアミド、アセトアミド、プロピオンアミド等)、 $C_4 - 9$  脂環状アシルアミド (例えばシクロペンタンカルボニルアミド、シクロヘキサンカルボニルアミド等)、 $C_7 - 15$  アリールアシルアミド (例えばベンズアミド、4-メチルベンズアミド等)、 $C_8 - 16$  アラルキルアシルアミド (例えばフェニルアセトアミド、2-フェニルプロピオンアミド、3-フェニルプロピオンアミド、ジフェニルアセトアミド、1-ナフチルアセトアミド、2-ナフチルアセトアミド等)、芳香族複素環-カルボキサミド (例えばインドール-2-イルカルボキサミド、インドール-3-イルカルボキサミド等)、芳香族複素環-アルキルカルボキサミド (例えばインドール-2-イルアセトアミド、インドール-3-イルアセトアミド等)、スルホニルアミド (例えばベンゼンスルホニルアミド、パラトルエンスルホニルアミド、4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニルアミド等) 等が挙げられる。

置換されたイミノ基における置換基は、それぞれ上記した置換されたアミノ基又はアミド基の置換基と同様の、 $C_1 - 6$  アルキル、 $C_3 - 8$  シクロアルキル、 $C_6 - 12$  アリール、 $C_7 - 15$  アラルキル、芳香族複素環- $C_1 - 6$  アルキル等が挙げられる。

アミノ基が置換された $\alpha$ -アミノ酸としては、例えばN-メチルグリシン(サルコシン)、N-エチルグリシン、N-メチルロイシン、N-エチルロイシン、N-メチルフェニルアラニン、N-エチルフェニルアラニン、N( $\alpha$ )-メチルトリプトファン、N( $\alpha$ )-エチルトリプトファン、N-シクロペンチルグリシン、N-シクロヘキシルグリシン、N-フェニルグリシン、N-フェニルロイシン、N-ベンジルグリシン、N-ベンジルロイシン、N( $\pi$ )-ベンジルヒスチジン、N( $\tau$ )-ベンジルヒスチジン、N( $\pi$ )-フェナシルヒスチジン、N( $\pi$ )-ベンジルオキシメチルヒスチジン、N $^{\beta}$ -ベンゼンスルホニルアルギニン、N $^{\beta}$ -パラトルエンスルホニルアルギニン、N $^{\beta}$ -(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)アルギニン、N( $\epsilon$ )-ベンゼンスルホニルリジン、N( $\epsilon$ )-パラトルエンスルホニルリジン、N( $\epsilon$ )-(4-メトキシ-2,3,6-トリメチルベンゼンスルホニル)リジン、N $^i$ -メチルトリプトファン、N $^i$ -エチルトリプトファン、N $^i$ -ホルミルトリプトファン

、 $N^i$  -アセチルトリプトファン、 $N(\epsilon)$ -ベンジルリジン、 $N(\epsilon)$ -(2-フリルメチル)リジン、 $N(\epsilon)$ -(2-チエニルメチル)リジン、 $N(\epsilon)$ -(インドール-3-イルメチル)リジン、 $N(\epsilon)$ -フェニルアセチルリジン、 $N(\epsilon)$ -( $\{2$ -フリル $\}$  アセチル)リジン、 $N(\epsilon)$ -( $\{2$ -チエニル $\}$  アセチル)リジン、 $N(\epsilon)$ -( $\{$ インドール-3-イル $\}$  アセチル)リジン、 $N(\epsilon)$ -ベンゾイルリジン、 $N(\epsilon)$ -(3-フェニルプロピオニル)リジン、 $N(\delta)$ -ベンジロールニチン、 $N(\delta)$ -(2-フリルメチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -(2-チエニルメチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -(インドール-3-イルメチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -ベンゾイルオルニチン、 $N(\delta)$ -フェニルアセチルオルニチン、 $N(\delta)$ -(3-フェニルプロピオニル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{2$ -メチルフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{3$ -メチルフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{4$ -メチルフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{2$ -クロロフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{3$ -クロロフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{4$ -クロロフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{2$ -メトキシフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{3$ -メトキシフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -( $\{4$ -メトキシフェニル $\}$  アセチル)オルニチン、 $N(\delta)$ -(4-ビフェニルアセチル)オルニチン、 $N(\gamma)$ -ベンジル-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -(2-フリルメチル)-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -(2-チエニルメチル)-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -(インドール-3-イルメチル)-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -ベンゾイル-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -フェニルアセチル-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -(3-フェニルプロピオニル)-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -(2-フリルアセチル)-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -(2-チエニルアセチル)-2,4-ジアミノ酪酸、 $N(\gamma)$ -( $\{$ インドール-3-イル $\}$  アセチル)-2,4-ジアミノ酪酸等が挙げられる。

置換されたカルボキシル基としては、例えば、カルバモイル基(-CONH<sub>2</sub>)、C<sub>1</sub>-6 アルキルカルバモイル (例えばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、*n*-プロピルカルバモイル、tert-ブチルカルバモイル等)、C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルカルバモイル (例えばシクロペンチルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル等)、C<sub>6</sub>-12 アリールカルバモイル (例えばフェニルカルバモイル、 $\{4$ -メチルフェニル $\}$  カルバモイル等)、C<sub>7</sub>-15 アラルキルカルバモイル (例えばベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイル、 $\{1,2$ -ジフェニルエチル $\}$  カルバモイル等)、 $\{$ 芳香族複素環-C<sub>1</sub>-6 アルキル $\}$  カルバモイル (例えば $[2$ - $\{$ インドール-2-イル $\}$  エチル $\}$ カルバモイル、 $[2$ - $\{$ インドール-3-イル $\}$  エチル $\}$ カルバモイル等)、ピペリジノカルボニル、ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-C<sub>1</sub>-6 アルキルピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-メチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-エチルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>3</sub>-8 シクロアルキルピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-シクロペンチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-シクロヘキシルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-5ないし7員異項環ピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-ピリジルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-フリルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-チエニルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>6</sub>-12 アリールピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-フェニルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>- $\{4$ -メチルフェニル $\}$  ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>7</sub>-15 アラルキルピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-ベンジルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-フェネチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>- $\{1,2$ -ジフェニルエチル $\}$  ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>- $\{$ 芳香族複素環-C<sub>1</sub>-6 アルキル $\}$  ピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>- $[2$ - $\{$ インドール-2-イル $\}$  エチル $\}$ ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>- $[2$ - $\{$ インドール-3-イル $\}$  エチル $\}$ ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>1</sub>-6 脂肪族アシルピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-アセチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-プロピオニルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>4</sub>-9 脂環状アシルピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-シクロペンタンカルボニルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>-シクロヘキサンカルボニルピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>7</sub>-15 アリールアシルピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-ベンゾイルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>- $\{4$ -メチルベンゾイル $\}$  ピペラジンカルボニル等)、N<sup>4</sup>-C<sub>8</sub>-16 アラルキルアシルピペラジンカルボニル (例えばN<sup>4</sup>-フェニルアセチルピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>- $\{2$ -フェニルプロピオン $\}$  ピペラジンカルボニル、N<sup>4</sup>- $\{3$ -フェニルプロピオニル $\}$  ピペラジンカルボニル、N

$N^4$ -ジフェニルアセチルピペラジンカルボニル、 $N^4$ -{1-ナフチルアセチル}ピペラジンカルボニル、 $N^4$ -{2-ナフチルアセチル}ピペラジンカルボニル等)、 $N^4$ -{芳香族複素環-カルボニル}ピペラジンカルボニル(例えば $N^4$ -{インドール-2-イルカルボニル}ピペラジンカルボニル、 $N^4$ -{インドール-3-イルカルボニル}ピペラジンアミド等)、 $N^4$ -{芳香族複素環-アルキルカルボニル}ピペラジンカルボニル(例えば $N^4$ -{インドール-2-イルアセチル}ピペラジンカルボニル、 $N^4$ -{インドール-3-イルアセチル}ピペラジンカルボニル等)、 $C_1-6$ アルコキシカルボニル(例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、 $n$ -プロポキシカルボニル等)、 $C_3-8$ シクロアルキルオキシカルボニル(例えばシクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等)、 $C_7-15$ アラルキルオキシカルボニル(例えばベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、1-フェニルエトキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル等)等が挙げられる。上記したカルバモイル基の中には $\alpha$ -アミノ酸とのアミドやオリゴペプチド(例えばジペプチド、トリペプチド、テトラペプチド等)とのアミドも含まれる。

カルボキシ基が置換された $\alpha$ -アミノ酸としては、例えば $N^4$ -メチルアスパラギン、 $N^4$ -フェニルアスパラギン、 $N^4$ -ベンジルアスパラギン、 $N^4$ -フェネチルアスパラギン、 $N^4$ -(2-{インドール-3-イル}エチル)アスパラギン、 $N^5$ -メチルグルタミン、 $N^5$ -フェニルグルタミン、 $N^5$ -ベンジルグルタミン、 $N^5$ -フェネチルグルタミン、 $N^5$ -(2-{インドール-3-イル}エチル)グルタミン、アスパラギン酸 $\beta$ -メチルエステル、アスパラギン酸 $\beta$ -シクロプロピルエステル、アスパラギン酸 $\beta$ -ベンジルエステル、アスパラギン酸 $\beta$ -フェネチルエステル、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -フェニルピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(2-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(3-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(4-メチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(2-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(3-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(4-メトキシフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(2-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(3-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(4-クロロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(4-ニトロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(4-フルオロフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(3-トリフルオロメチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(2,3-ジメチルフェニル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(2-ピリジル)ピペラジンアミド、アスパラギン酸 $\beta$ - $N^4$ -(2-ピリミジル)ピペラジンアミド、グルタミン酸 $\gamma$ -メチルエステル、グルタミン酸 $\gamma$ -シクロプロピルエステル、グルタミン酸 $\gamma$ -ベンジルエステル、グルタミン酸 $\gamma$ -フェネチルエステル等が挙げられる。

該アミノ酸残基の母体となるアミノ酸に光学異性体が存在する場合、D体、L体、DL体のいずれでもよい。

#### 【0027】

前記式中、Zは結合手、置換されていてもよい鎖状炭化水素基または $-N=$ を示す。

Zで示される「置換されていてもよい鎖状炭化水素基」における鎖状炭化水素基としては、2価の鎖状炭化水素基、3価の鎖状炭化水素基および4価の鎖状炭化水素基が挙げられる。

該「2価の鎖状炭化水素基」としては、例えば、 $C_1-6$ アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等)、 $C_2-6$ アルケニレン(例えば、ビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等)および $C_2-8$ アルキニレン(例えば、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等)等が挙げられる。

該「3価の鎖状炭化水素基」としては、例えば、 $C_1-6$ アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等)、 $C_2-6$ アルケニレン(例えば、ビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等)および $C_2-8$ アルキニレン(例

例えば、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等) から選ばれる2価の鎖状炭化水素基から、さらに一方の末端水素原子1個を除去して得られる3価の基などが挙げられる。

該「4価の鎖状炭化水素基」としては、例えば、 $C_{1-6}$ アルキレン(例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン等)、 $C_{2-6}$ アルケニレン(例えば、ビニレン、プロピレン、1-または2-ブテニレン、ブタジエニレン等) および $C_{2-8}$ アルキニレン(例えば、エチニレン、1-または2-プロピニレン、1-または2-ブチニレン等) から選ばれる2価の鎖状炭化水素基から、さらに両端の水素原子2個を除去して得られる4価の基などが挙げられる。

Zで示される「置換されていてもよい鎖状炭化水素基」における鎖状炭化水素基が有していてもよい置換基としては、例えば、前記したC yの置換基と同様な数の同様の基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられる。

Zが-N=である場合、環Aとの結合または環Bとの結合のいずれが二重結合であってもよく、環Bとの結合が二重結合であることが好ましい。

Zとしては、結合手または $C_{1-6}$ アルキレン基が好ましい。

【0028】

前記式中、

【化3】

はそれぞれ独立して一重結合または二重結合を示す。好ましくは、

【化4】

おおよび  
はいずれも一重結合である。

【0029】

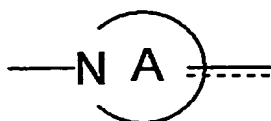
前記式中、環Aは置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を示す。

該「非芳香族含窒素複素環」としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、パーヒドロアゼピン等の3~8員(好ましくは5~6員)の飽和あるいは不飽和(好ましくは飽和)の非芳香族単環式複素環(脂肪族単環式複素環)などが挙げられる。

環Aで示される「置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環」における「非芳香族含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、前記したC yの置換基と同様な数の同様の基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個(好ましくは、1ないし3個)置換していてもよい。置換基としては、なかでも、置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル基(置換基としては、例えば $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、水酸基またはエステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシル)、水酸基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基およびオキシ基などが好ましい。

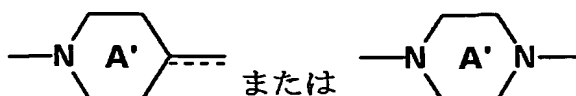
環Aとしては置換されていてもよいピペリジン環または置換されていてもよいピペラジン環が好ましく、なかでも、式

【化5】



が、式

【化6】



〔式中、環A'は置換されていてもよい。〕であることがより好ましい。

## 【0030】

前記式中、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示す。

環Bで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、環系を構成する原子（環原子）として、炭素原子以外に窒素原子を少なくとも1個（好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし3個）含み、さらに酸素原子及び硫黄原子等から選ばれたヘテロ原子を1ないし3個含んでいてもよい芳香族含窒素複素環及び飽和あるいは不飽和の非芳香族含窒素複素環（脂肪族複素環基）が挙げられる。

「芳香族含窒素複素環」としては、例えばピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール（1位、2位または4位のいずれでZと結合していてもよい）、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール（1位または4位のいずれでZと結合していてもよい）、テトラゾール、ピリジン（2位、3位または4位のいずれでZと結合していてもよい）、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、トリアジン等の芳香族単環式含窒素複素環およびそのN-オキシド体等、および、例えばインドール、イソインドール、1H-インダゾール、ベンズイミダゾール、ベンゾオキサゾール、1,2-ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、1,2-ベンゾイソチアゾール、1H-ベンゾトリアゾール、キノリン、イソキノリン、シンノリン、キナゾリン、キノキサリン、フタラジン、ナフチリジン、プリン、プテリジン、カルバゾール、 $\alpha$ -カルボリン、 $\beta$ -カルボリン、 $\gamma$ -カルボリン、アクリジン、フェノキサジン、フェノチアジン、フェナジン、フェナトリジン、フェナトロリン、インドリジン、ピロロ〔1,2-c〕イミダゾール、ピロロ〔3,4-c〕ピリジン、ピロロ〔1,2-b〕ピリダジン、ピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔2,1-b〕チアゾール、イミダゾ〔1,5-a〕イミダゾール、イミダゾ〔1,5-e〕イミダゾール、イミダゾ〔1,2-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,5-a〕ピリジン、イミダゾ〔1,2-b〕ピリダジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピリミジン、イミダゾ〔1,2-a〕ピラジン、イミダゾ〔1,5-a〕ピラジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-a〕ピリジン、1,2,4-トリアゾロ〔4,3-b〕ピリダジン等の8~16員（好ましくは、8~12員）の芳香族縮合含窒素複素環およびそのN-オキシド体等が挙げられる。

「非芳香族含窒素複素環」としては、上記した「芳香族含窒素複素環」の部分還元体（例、イミダゾリン、チアゾリン、オキサゾリン、テトラヒドロピリミジン、イミダゾイミダゾリンなど）の他、例えばアジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン（1位、2位、3位又は4位のいずれでZと結合していてもよい）、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ホモピペラジン等が挙げられる。

これらの含窒素複素環は任意の結合可能な位置でZと結合していてもよい。

## 【0031】

環Bで示される「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、前記したCyの置換基と同様な数の同様の基およびオキソ基、置換されていてもよいイミノ基（例メチルイミノ、エチルイミノ、プロピルイミノ、ブチルイミノ、イソプロポキシイミノ、メトキシカルボニルメチルイミノ、エトキシカルボニルメチルイミノなど）などが挙げられる。これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし3個（好ましくは、1ないし2個）置換していてもよい。また、環Bで示される「含窒素複素環基」の置換基同士が結合して環（例、ベンゼン、C<sub>3-10</sub>シクロアルケン（例えば、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンなど）、C<sub>3-10</sub>シクロアルカン（例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、非芳香族複素環（例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、ジヒドロピロール、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ピペリジン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、ピロリジン、ピラゾリン、イミダゾリジン、チア

ゾリン、イソチアゾリン、オキサゾリン、イソオキサゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチアゾール、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソキサゾール環など)を形成していてもよい。

該「置換されていてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、 $C_{1-6}$ アルキル基、水酸基、オキシ基、イミノ基およびメチルイミノ基などが好ましい。

#### 【0032】

環Bとしては、置換されていてもよい単環式含窒素複素環が好ましく、なかでも単環式含窒素複素環としてはピペリジン環、ピペラジン環、イミダゾリン環、ピロリジン環、ピリジン環、イミダゾール環およびチアゾリン環などが好ましい。

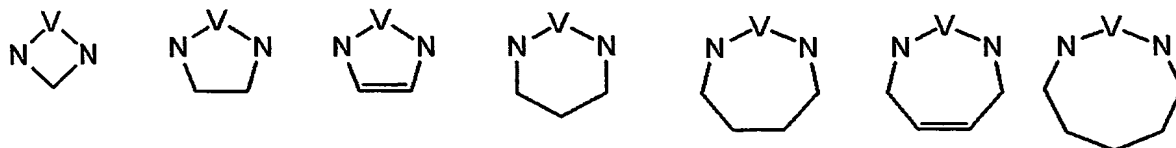
環Bとしては、置換されていてもよい縮合含窒素複素環も好ましく、なかでも縮合含窒素複素環としては縮合ピリジン環、縮合イミダゾール環および縮合チアゾリン環などが好ましい。

#### 【0033】

前記式中、 $R^1$ は $R^2$ と結合して置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよい。

該「非芳香族含窒素複素環」としては、例えば、

#### 【化7】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕等の4～8員（好ましくは5～7員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式含窒素複素環（脂肪族単環式含窒素複素環）などが挙げられる。

該「非芳香族含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、前記したC<sub>y</sub>の置換基と同様な数の同様な基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。

該「非芳香族含窒素複素環」は、上記の非芳香族単環式複素環にベンゼン環などの他の環が縮合した非芳香族縮合含窒素複素環であってもよい。

#### 【0034】

前記式中、 $R^2$ はXの置換基と結合して置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよい。

該「非芳香族含窒素複素環」としては、例えば、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、パーヒドロアゼピン等の3～8員（好ましくは5～6員）の飽和あるいは不飽和（好ましくは飽和）の非芳香族単環式含窒素複素環（脂肪族単環式含窒素複素環）などが挙げられる。

該「非芳香族含窒素複素環」が有していてもよい置換基としては、前記したC<sub>y</sub>の置換基と同様な数の同様な基、およびオキシ基、チオキシ基などが挙げられ、これらの任意の置換基は置換可能な位置に1ないし5個（好ましくは、1ないし3個）置換していてもよい。

該「非芳香族含窒素複素環」は、上記の非芳香族単環式複素環にベンゼン環などの他の環が縮合した非芳香族縮合含窒素複素環であってもよい。

#### 【0035】

本発明における式(I)で表される化合物としては、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素、N-(4-クロロフェニル)-N'-((2-エチル-2-ヒ



ドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素およびN-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素などがとりわけ好ましく用いられる。

#### 【0036】

式(I)で表される化合物(以下、化合物(I)と略記することがある)の塩としては、薬理的に許容しうる塩等が挙げられ、例えば、トリフロロ酢酸、酢酸、乳酸、コハク酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ケイ皮酸、フマル酸、ホスホン酸、塩酸、硝酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、硫酸等の酸との酸付加塩、例えば、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等の金属塩、例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、N-メチルピロリジン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン等の有機塩等が挙げられる。

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物(例えば、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など)、化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例えば、化合物(I)の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)、あるいは、化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など)等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物(I)から製造することができる。

また、化合物(I)のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物(I)に変化するものであってもよい。

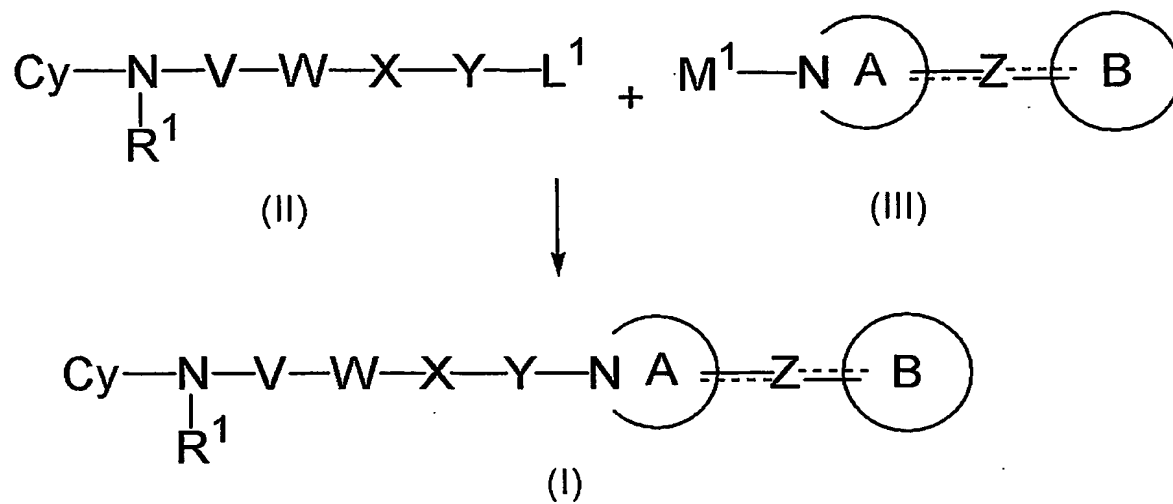
化合物(I)は、同位元素(例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ など)などで標識されていてもよい。

#### 【0037】

化合物(I)又はその塩は、例えば、以下に示す方法A~Cで製造することができる。以下の反応式に記載された各化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、化合物(I)の塩と同様なものなどが挙げられる。

方法A

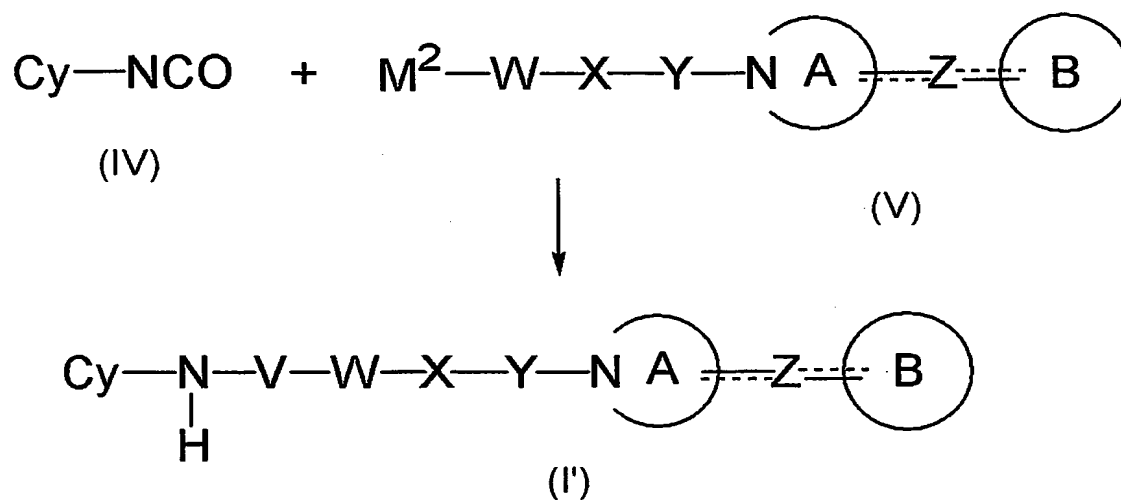
【化 8】



【0038】

方法 B

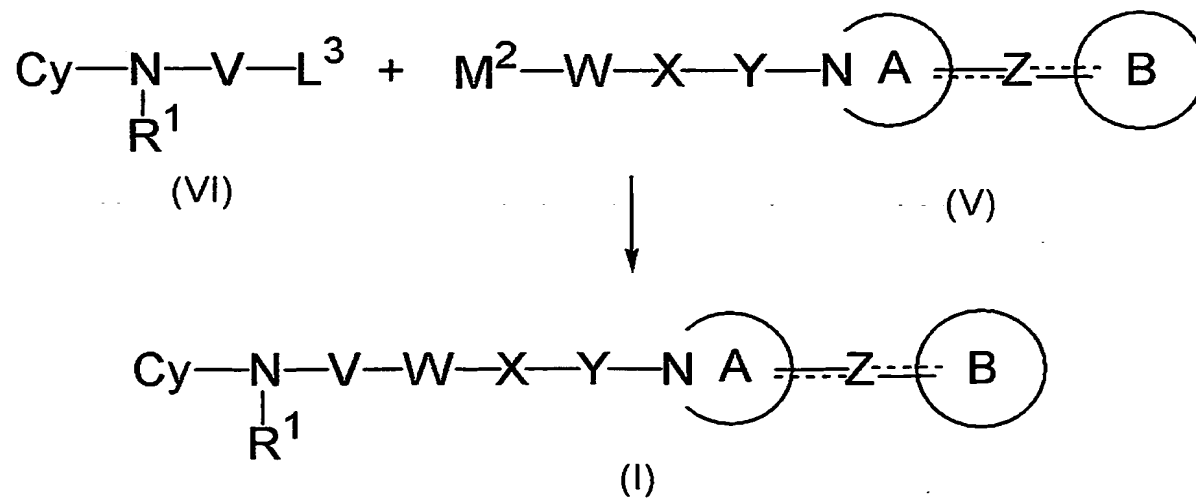
【化 9】



【0039】

方法 C

【化 10】

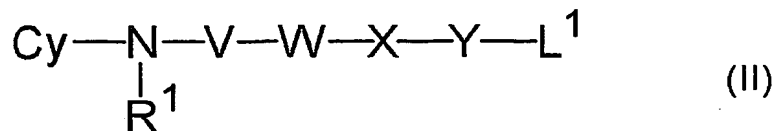


【0040】

方法A

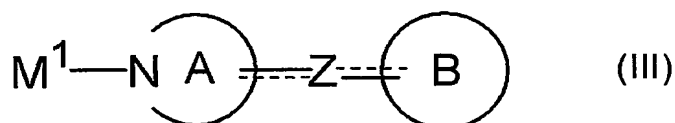
式 (II)

【化11】



〔式中、 $\text{L}^1$  は脱離基（例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルスルホニルオキシ基（例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等）、置換基を有していてもよいアリールスルホニルオキシ基（例、ベンゼンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ等）または水酸基などで、遊離カルボン酸、その塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）を形成する基等）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (II)（特に、 $\text{L}^1$  が水酸基である化合物 (II) を遊離酸 (II') とする）と、式 (III)

【化12】



〔式中、 $\text{M}^1$  は水素原子、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなど）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム、カルシウムなど）または脱離基（例えば、トリメチルシリル基など）を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (III) を反応させることにより化合物 (I) を製造することができる。

また、本法は化合物 (III) 又はその塩と、遊離酸 (II') 又はその塩（無機塩、有機塩等）あるいはその反応性誘導体（例えば、酸ハライド、エステル、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物、活性アミド、活性エステル、活性チオエステル等）とを反応させることによって行われる。化合物 (III) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩が挙げられる。

化合物 (II) に用いられる無機塩としてはアルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えば、マグネシウム塩、カルシウム塩等）等が、有機塩としては例えば、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩等が用いられる。また酸ハライドとしては例えば、酸クロライド、酸ブロマイド等が、エステルとしては例えば、メチル、エチル等の低級アルキルエステル類が、混合酸無水物としてはモノ $\text{C}_{1-4}$ アルキル炭酸混合酸無水物（例えば、遊離酸 (II') とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ(p-ニトロベンジル)炭酸、モノアリル炭酸等との混合酸無水物）、 $\text{C}_{1-6}$ 脂肪族カルボン酸混合酸無水物（例えば、遊離酸 (II) と酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草酸、イソ吉草酸、ピバル酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸等との混合酸無水物）、 $\text{C}_{7-11}$ 芳香族カルボン酸混合酸無水物（例えば、遊離酸 (II') と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸等との混合酸無水物）、有機スルホン酸混合酸無水物（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等との混合酸無水物）等が、活性アミドとしては含窒素複素環化合物とのアミド（例えば、遊離酸 (II') とピラゾール、イミダゾール、ベンゾトリアゾール等との酸アミドで、これらの含窒素複素環化合物は $\text{C}_{1-6}$ アルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチ

ル、tert-ブチル等)、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等)、オキソ、チオキソ、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい)等が挙げられる。

活性エステルとしては、例えば、有機リン酸エステル(例えば、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル等)のほか p-ニトロフェニルエステル、2,4-ジニトロフェニルエステル、シアノメチルエステル、ペンタクロロフェニルエステル、N-ヒドロキシサクシンイミドエステル、N-ヒドロキシフタルイミドエステル、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、6-クロロ-1-ヒドロキシベンゾトリアゾールエステル、1-ヒドロキシ-1H-2-ピリドンエステル等が挙げられる。活性チオエステルとしては芳香族複素環チオール化合物[これらの複素環はC<sub>1</sub>-6 アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)、C<sub>1</sub>-6 アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ等)、ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素等)、C<sub>1</sub>-6 アルキルチオ(例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ等)等で置換されていてもよい]とのエステル[例、2-ピリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル]等が挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、必要により塩基又は縮合剤(例、カルボジイミド類(N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、水溶性カルボジイミド(WSC)、N,N'-ジシクロイソプロピルカルボジイミド(DIC)等)、りん酸誘導体(例、シアノりん酸ジエチル、ジフェニルホスホン酸アジド(DPPA)、塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン酸(BOP-Cl)等)、塩化4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルフォリウム(DMTMM:クニシマら、テトラヘドロン、1999、55、13159)等)の存在下に行われる。

溶媒としては反応を阻害しない溶媒が適宜選択され、例えば、エーテル類(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、tert-ブチルメチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル等)、エステル類(例、ギ酸エチル、酢酸エチル、酢酸n-ブチル等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタン、クロロベンゼン等)、炭化水素類(例、n-ヘキサン、ベンゼン、トルエン等)、アミド類(例、ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等)、ケトン類(例、アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)等のほか、スルホラン、ヘキサメチルホスホルアミド、水等が単独又は混合溶媒として用いられる。

塩基としては、例えば水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基、例えばトリエチルアミン、トリ(n-プロピル)アミン、トリ(n-ブチル)アミン、ジイソプロピルエチルアミン、シクロヘキシルジメチルアミン、ピリジン、ルチジン、γ-コリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルピロリジン、N-メチルモルホリン、ジアザビシクロウンデカン、ジアザビシクロウンデセン等の3級アミンが用いられる。

本反応において、化合物(II)に対して化合物(III) 0.5~5当量、好ましくは0.8~2当量を用いる。

反応温度は-50~150℃、好ましくは-20~100℃である。

反応時間は化合物(II)又は(III)の種類、溶媒及び塩基の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分間ないし約100時間、好ましくは約15分間ないし約48時間である。

#### 【0041】

方法B

式(IV)

【化13】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表される化合物 (IV) 又はその塩と式 (V)

【化14】



〔式中、 $\text{M}^2$  は水素原子、アルカリ金属 (例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、セシウムなど) またはアルカリ土類金属 (例えば、マグネシウム、カルシウムなど) を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) またはその塩とを反応させることによって、化合物 (I) のうち  $\text{R}^1$  が水素原子である化合物 (I') を製造することができる。化合物 (IV) 又は (V) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩などが挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。本反応で用いる溶媒、塩基としては、前記した方法 A で述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

本反応において、化合物 (V) に対して化合物 (IV) を 0.5 ~ 5 当量、好ましくは 0.8 ~ 2 当量用いる。

反応温度は  $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $-5 \sim 170^\circ\text{C}$  である。

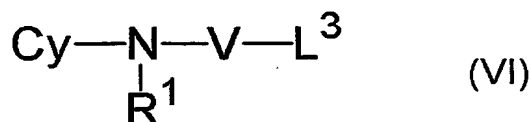
反応時間は化合物 (IV) 又は (V) の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約 1 分ないし約 72 時間、好ましくは約 15 分ないし約 24 時間である。

【0042】

方法 C

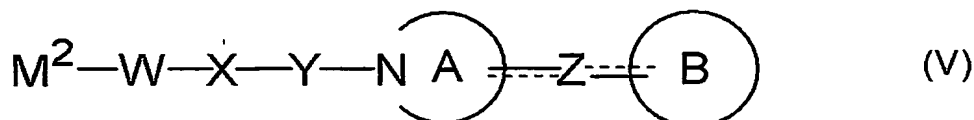
式 (VI)

【化15】



〔式中、 $\text{L}^3$  は脱離基 (例えば、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等)、4 級化されていてもよいイミダゾリル基 (例、イミダゾリル基、3-メチルイミダゾリウムイリ基、置換されていてもよいフェノキシ基 (例、4-ニトロフェノキシ基等) を、他の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (VI) またはその塩と、式 (V)

【化16】



〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕で表わされる化合物 (V) またはその塩とを反応させることによって化合物 (I) を製造することができる。化合物 (V) 又は (VI) の塩としては、前記した化合物 (I) と酸付加塩を形成する酸との酸付加塩などが挙げられる。

本反応は一般に溶媒中で行われ、反応を阻害しない溶媒が適宜選択される。本反応で用いる溶媒、塩基としては、前記した方法 A で述べた溶媒、塩基と同様のものなどが用いられる。

本反応において、化合物 (V) に対して化合物 (VI) を 0.5 ~ 10 当量、好ましくは 0.8 ~ 5 当量用いる。

反応温度は  $-20 \sim 200^\circ\text{C}$ 、好ましくは  $-5 \sim 170^\circ\text{C}$  である。

反応時間は化合物(V)又は(VI)の種類、溶媒の種類、反応温度等により異なるが、通常約1分ないし約100時間、好ましくは約15分ないし約72時間である。

#### 【0043】

上記各反応で用いる出発原料および中間体は、知られている方法、例えば参考例に記載した方法もしくはそれらの明らかに化学的に同等なものを適用または適合させることによって、または本発明による方法によって製造される。

このようにして得られる化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

化合物(I)の塩は、それ自体公知の手段に従い、例えば化合物(I)に無機酸又は有機酸を加えることによって製造することができる。

化合物(I)に光学異性体が存在し得る場合、これら個々の光学異性体及びそれら混合物のいずれも当然に本発明の範囲に包含されるものであり、所望によりこれらの異性体をそれ自体公知の手段に従い光学分割により、または個別に製造することができる。特に、 $-W-X-Y-$ がアミノ酸残基である場合、光学活性なアミノ酸を原料として用いることにより、容易かつ安価に化合物(I)の光学異性体を個別に製造することができる。

また、化合物(I)又はその塩は水和物であってもよく、水和物及び非水和物のいずれも本発明の範囲に包含されるものである。

#### 【0044】

本発明の化合物(I)又はその塩は、低毒性で安全であり(例えば、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性などの点から医薬としてより優れており)、FXaを阻害し、抗凝固作用を有するので、動物とりわけ哺乳動物(例えばヒト、サル、ネコ、ブタ、ウマ、ウシ、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ウサギ等)の各種動脈及び静脈血栓症、例えば、心筋梗塞、脳梗塞、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症、閉塞性動脈硬化症、エコノミークラス症候群、手術中・術後の血栓塞栓症、ならびに次のような疾患の予防又は治療に有用であり、中でも虚血性脳梗塞(特に、心房細動等による心原性脳塞栓症や動脈硬化の進展又は血液凝固系亢進に起因した虚血性脳梗塞)、深部静脈血栓症、肺血栓塞栓症等の予防又は治療に使用することが好ましい。

脳:

脳梗塞、虚血性脳血管障害、心房細動や心不全並びに弁膜症などに起因した脳塞栓症、急性虚血性脳卒中、急性期脳血栓症、くも膜下出血後の脳血管攣縮、アルツハイマー病、一過性脳虚血発作(TIA)、混合痴呆、脳血管性痴呆、無症候性/多発性脳梗塞、ラクナ梗塞等の予防・治療、脳梗塞の予後改善・二次発症予防、頭蓋外及び内動脈バイパス術後の血栓予防・治療、脳梗塞(とりわけ虚血性脳血管障害)に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、脳梗塞発症予防におけるアスピリンなどの抗血小板薬との併用療法等。

心臓:

急性心筋梗塞などの急性冠動脈疾患、心筋梗塞、虚血性冠動脈疾患、不安定狭心症、心筋症、急性心不全、うっ血性慢性心不全、弁膜症等の予防・治療、狭心症など急性冠動脈疾患の予後改善・二次発症予防、人工弁又は人工心臓置換術後の血栓予防・治療、ステント留置又はPTCA(経皮的冠動脈血管形成術)施行又はアテレクトミー等冠動脈インターベンション後の血管再閉塞及び狭窄の予防・治療、冠動脈バイパス術後の血管再閉塞及び狭窄の予防・治療、急性冠動脈疾患に対する血栓溶解剤との併用又は補助的使用、心筋梗塞発症予防におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

末梢:

深部静脈血栓症、慢性動脈閉塞症、閉塞性動脈硬化症、バージャー病など末梢循環不全、凍傷後の末梢循環不全、動脈瘤、静脈瘤、成人性呼吸促迫症候群、急性腎不全、慢性腎疾患(例えば糖尿病性腎症、慢性糸球体腎炎、IgA腎症等)、糖尿病性の循環障害、疼痛、神経障害、糖尿病性網膜症など糖尿病性合併症等の予防・治療、深部静脈血栓症の予後改善・二次発症予防、人工股関節全置換術(THA)・人工膝関節全置換術(TKA)を含む関節手術後の深部静脈血栓症・肺血栓塞栓症の予防・治療、脊椎手術を含む整形外科・形成

外科・一般外科手術後の深部静脈血栓症・肺血栓症の予防・治療、末梢血管バイパス術又は人工血管・大静脈フィルター留置後の血栓予防・治療、ステント留置又はPTA（経皮的血管形成術）施行又はアテレクトミー等末梢血管インターベンション後の血管再開塞および狭窄の予防・治療、急性内科疾患に伴う深部静脈血栓症・肺血栓症の予防・治療、深部静脈血栓症および肺血栓症に対する血栓溶解剤との併用又は補助療法、閉塞性動脈硬化症など末梢循環不全治療におけるアスピリンなど抗血小板薬との併用療法等。

その他：

肺塞栓症、急性肺塞栓症、エコノミークラス症候群、透析による血小板減少・血液凝固系亢進・補体活性化、大手術時の血小板減少、血小板減少性紫斑病、動脈硬化の進展・癌転移・全身性炎症反応症候群（SIRS）又は肺炎・癌・白血病・大手術・敗血症患者などで発症する播種性血管内凝固症候群（DIC）、阻血又は虚血又は血液の鬱滞による肝機能障害などの各種臓器障害、ショック又はDICの進行によって生じる各種臓器不全（例えば、肺不全、肝不全、腎不全、心不全等）、全身性エリテマトーデス、膠原病、甲状腺機能亢進症、産褥麻痺などの予防・治療、移植時の拒絶反応抑制、移植時の臓器保護又は機能改善、血液体外循環時の灌流血液の凝固防止、ヘパリン投与に起因した血小板減少症発症時の代替療法的使用、褥創や創傷治療の促進、各種ホルモン補充療法時の血液過凝固反応の亢進抑制、ワルファリンを含むクマリン系薬剤耐性又は禁忌患者への代替療法的使用、血液製剤又は血液凝固因子含有製剤投与時の過凝固反応の亢進抑制等。

#### 【0045】

本発明の化合物（I）又はその塩はそのままあるいは薬理的に許容される担体を配合し、経口的又は非経口的に投与することができる。

化合物（I）又はその塩を含有する本発明の製剤は、経口投与する場合の剤形としては、例えば錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤（ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む）、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等が挙げられ、また、非経口投与する場合の剤形としては、例えば注射剤、注入剤、点滴剤、坐剤等が挙げられる。また、適当な基剤（例、酪酸の重合体、グリコール酸の重合体、酪酸-グリコール酸の共重合体、酪酸の重合体とグリコール酸の重合体との混合物、ポリグリセロール脂肪酸エステル等）と組み合わせ徐放性製剤とすることも有効である。

本発明製剤中の化合物（I）又はその塩の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して2ないし85重量%、好ましくは5ないし70重量%である。

#### 【0046】

化合物（I）又はその塩を上記の剤形に製造する方法としては、当該分野で一般的に用いられている公知の製造方法を適用することができる。また、上記の剤形に製造する場合には、必要に応じて、その剤形に製する際に製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤等を適宜、適量含有させて製造することができる。

例えば、化合物（I）又はその塩を錠剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を含有させて製造することができ、丸剤及び顆粒剤に製する場合には、賦形剤、結合剤、崩壊剤等を含有させて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤に製する場合には賦形剤等を、シロップ剤に製する場合には甘味剤等を、乳剤又は懸濁剤に製する場合には懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を含有させて製造することができる。

#### 【0047】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム等が挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液又はゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリン等が挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウム等が挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルク等が挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップ等が挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル 40 等が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイト等が挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート 80 等が挙げられる。

更に、化合物 (I) 又はその塩を上記の剤形に製造する場合には、所望により、精製分野において通常用いられる着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等を適量、適量添加することができる。

#### 【0048】

化合物 (I) 又はその塩を含有する本発明の製剤は、安定かつ低毒性で安全に使用することができる。その 1 日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば血栓症の患者に経口投与する場合には、成人（体重約 60 kg）1 日当りの投与量は有効成分（化合物 (I) 又はその塩）として約 1 ないし 2000 mg、好ましくは約 3 ないし 1000 mg、さら好ましくは約 10 ないし 500 mg であり、これらを 1 回または 2 ないし 3 回に分けて投与することができる。

本発明の化合物 (I) 又はその塩を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例えば注射剤）の形で投与する。その 1 回投与量は投与対象、対象臓器、症状、投与方法などによっても異なるが、例えば注射剤の形にして、通常体重 1 kg あたり約 0.01 mg ~ 約 100 mg、好ましくは約 0.01 ~ 約 50 mg、より好ましくは約 0.01 ~ 約 20 mg を静脈注射により投与するのが好都合である。注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、点滴注射剤などが含まれ、また持続性製剤としては、イオントフォoresis 経皮剤などが含まれる。かかる注射剤は自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物 (I) 又はその塩を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。注射用の水性液としては生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど）などがあげられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール（例えばエタノール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例えばポリソルベート 80、HCO-50）などと併用してもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油などがあげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールなどと併用してもよい。また、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカインなど）、安定剤（例えば、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコールなど）、保存剤（例えば、ベンジルアルコール、フェノールなど）などと配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンフルに充填される。

本発明の化合物は、適宜、血栓溶解剤（例、TPA、ウロキナーゼ等）、アルツハイマー治療薬（例えばカラン等）、コレステロール治療薬（例、シンバスタチン、プラバスタチン等の HMG-CoA 還元酵素阻害薬等）、TG 低下薬（例、クロフィブラート等）、AII 拮抗薬（例、カンデサルタン シレキセチル、ロサルタン等）、抗血小板薬（例、クロピドグレル、アブシキシマブ、アスピリン等）、Ca 拮抗薬（例、カルスロット、アムロジピン等）、ACE 阻害薬（例、エナラプリル、カプトプリル等）、 $\beta$  遮断薬（例、メトプロロール、カルベジロール等）、抗不整脈薬（例、プロカインアミド等）等の薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせて用いることができる。該併用薬剤は、低分子化合物であってもよく、また高分子の蛋白、ポリペプチド、抗体であるか、あるいはワクチン等であってもよい。この際、本発明の化合物と併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明の化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投



与形態としては、例えば、(1) 本発明の化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5) 本発明の化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明の化合物→併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)などが挙げられる。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01ないし100重量部用いればよい。

#### 【発明の効果】

##### 【0049】

本発明の化合物(I) またはその塩は、優れたFXa阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用である。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0050】

本発明はさらに下記の実施例、製剤例及び実験例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実例であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

実施例のカラムクロマトグラフィーにおける溶出はTLC (Thin Layer Chromatography, 薄層クロマトグラフィー) による観察下に行なわれた。TLC観察においては、TLCプレートとしてメルク (Merck) 社製の60F<sub>254</sub> または富士シリシア化学社製のNHを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーで溶出溶媒として用いられた溶媒を、検出法としてUV検出器を採用した。カラム用シリカゲルは同じくメルク社製のキーゼルゲル60 (70ないし230メッシュ) またはキーゼルゲル60 (230ないし400メッシュ) を用いた。カラム用塩基性シリカゲルは富士シリシア化学社製の塩基性シリカNH-DM1020 (100ないし200メッシュ) を用いた。NMRスペクトルは内部又は外部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンGemini 200型または300型スペクトロメーターで測定し、化学シフトを $\delta$ 値で、カップリング定数をHzで示した。IRスペクトルは島津FTZ R-8200型スペクトロメーターで測定した。混合溶媒において ( ) 内に示した数値は各溶媒の容量混合比である。また溶液における%は溶液100ml中のg数を表わす。また実施例中の記号は次のような意味である。

s : シングレット (singlet)  
d : ダブルレット (doublet)  
t : トリプレット (triplet)  
q : クワルテット (quartet)  
dd : ダブル ダブルレット (double doublet)  
m : マルチプレット (multiplet)  
br : ブロード (broad)  
brs : ブロード シングレット (broad singlet)  
J : カップリング定数 (coupling constant)  
WSC : 水溶性カルボジイミド  
THF : テトラヒドロフラン  
DMF : ジメチルホルムアミド  
DMSO : ジメチルスルホキシド  
HOBt : 1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水和物  
DBU : 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン  
AcOEt : 酢酸エチル

I P E : ジイソプロピルエーテル

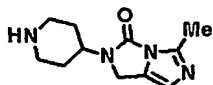
E t<sub>2</sub> O : ジエチルエーテル

【0051】

## 参考例1

5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

【化17】



1a) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(11.0g)、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン(19g)および酢酸(6.7ml)の1,2-ジクロロエタン溶液(200ml)へ氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(32g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物をTHF(200ml)に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(18g)とDBU(17g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液を濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物(19g, 60%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.74-1.85 (4H, m), 2.07-2.20 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.97-3.03 (2H, m), 3.53 (2H, s), 3.89-4.06 (1H, m), 4.30 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.32 (5H, m).

1b) 5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

参考例1a)で得た2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(18g)と10%Pd/C(50%含水; 1.5g)をメタノール(300ml)に加え、水素雰囲気下室温で2.5日間かき混ぜた。触媒をろ去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチル-ヘキサンで再結晶して題記化合物(11g, 83%)を得た。

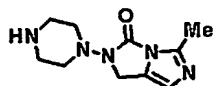
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.56-1.89 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.75 (2H, m), 3.17-3.23 (2H, m), 3.97-4.13 (1H, m), 4.32 (2H, s), 6.71 (1H, s).

【0052】

## 参考例2

5-メチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

【化18】



2a) 4-ベンジル-N-((1E)-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)-1-ピペラジニアミン

4-ベンジル-1-ピペラジニアミン(K. L. Rinehart Jrら、Bioorg. Chem., 6, 341 (1977)); 10g)および2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(5.8g)をメタノール(200ml)に懸濁させ、3時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去した。残留物にジエチルエーテルを加え、析出した沈殿物をろ取して題記化合物を淡褐色固体(13g, 90%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.40 (3H, s), 2.62 (4H, t, J=5.2), 3.09 (4H, t, J=5.2), 3.56 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.24-7.34 (5H, m), 7.43 (1H, s), 9.62 (1H, brs).

2b) 4-ベンジル-N-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニアミン

参考例2a)で得た4-ベンジル-N-((1E)-(2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)-1-ピペラジニアミン(13g)にボラン・THF錯体のTHF溶液(1.0 M, 140ml)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物に氷水下、6N塩酸(100ml)を加え、100℃で2時間かき混ぜた。氷冷下で水酸化ナトリウムを加えてpH12に調節し、ジクロロメタンで

抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、題記化合物を褐色油状物(15g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.37 (3H, s), 2.53 (4H, brs), 2.75 (4H, brs), 3.52 (2H, s), 3.90 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.29-7.32 (5H, m).

2c) 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

参考例2b)で得た4-ベンジル-N-((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニアミン(15g)を1,2-ジクロロエタン(400ml)に溶解し、その溶液にDBU(11ml)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(15g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水とクロロホルムで希釈し、有機層を分取した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色固体(9.6g, 65%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.60-2.65 (7H, m), 3.14 (4H, t, J=4.6), 3.55 (2H, s), 4.43 (2H, s), 6.70 (1H, t, J=2.0), 7.25-7.34 (5H, m).

2d) 5-メチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

参考例2c)で得た2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(8.0g)、ギ酸アンモニウム(16g)および10%パラジウム炭素(1.6g)をメタノール(100ml)に懸濁させ、6時間加熱還流した。室温まで冷却した後、沈殿物をセライトろ過によりろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル:ジエチルエーテル=5:1の混合溶媒を加え、析出した沈殿物をろ取して題記化合物を淡褐色固体(5.3g, 93%)として得た。

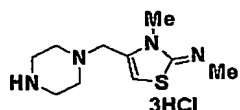
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.61 (3H, s), 2.98-3.03 (4H, m), 3.10-3.15 (4H, m), 4.44 (2H, s), 6.70 (1H, s).

【0053】

参考例3

N-((2Z)-3-メチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)メタンアミン三塩酸塩

【化19】



3a) 4-(((2Z)-3-メチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル

1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル(2.5g)をアセトニトリル(50ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.7g)、4-クロロメチル-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)-N-メタンアミン塩酸塩(3.2g)を加えて4時間還流した。溶媒を減圧留去後、残留物に炭酸水素カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラムで精製して題記化合物を褐色油状物(4.3g, 88%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 2.35-3.36 (3H, m), 2.97 (3H, s), 2.31 (2H, s), 3.33 (3H, s), 3.36-3.40 (4H, m), 5.69 (1H, s).

3b) N-((2Z)-3-メチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)メタンアミン三塩酸塩

実施例3a)で得た4-(((2Z)-3-メチル-2-メチルイミノ-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル(1.5g)を濃塩酸(5ml)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去後、エタノールと共沸して水を除去し、残留物をエタノールで洗浄して題記化合物(1.5g, 97%)を淡褐色粉末として得た。

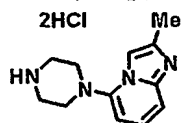
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.86-3.33 (17H, m), 7.19 (1H, s), 9.43 (2H, br), 10.27-10.29 (1H, m).

【0054】

参考例4

2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン二塩酸塩

【化20】



4a) 4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル

5-クロロ-2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(5.0g)とピペラジン(26g)を混合し、アルゴン下、125℃で18時間かき混ぜた。室温まで放冷後、反応混合物に水(200ml)とクロロホルム(200ml)を加えて、有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し溶媒を減圧留去した。残留物をエタノール(100ml)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(6.6g)を室温で滴下後、反応液を室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を水と酢酸エチルに希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/エタノール=10:1)で精製して題記化合物を淡黄色固体(8.5g, 89%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 2.48 (3H, s), 2.97-3.15 (4H, m), 3.58-3.78 (4H, m), 6.23 (1H, d, J=8.2), 7.13 (1H, dd, J=8.8, 7.0), 7.28-7.35 (2H, m).

4b) 2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン二塩酸塩

実施例4a)で得た4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル(8.5g)を12N塩酸(22ml)に溶解し室温で20分間かき混ぜた。反応混合物にエタノールを加えてから減圧濃縮し、析出した結晶をろ取した。結晶をエタノールとジエチルエーテルで洗浄して題記化合物を淡黄色結晶(6.3g, 81%)として得た。

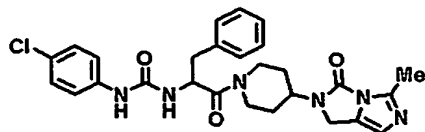
NMR (D<sub>2</sub>O) δ 2.59 (3H, s), 3.48-3.61 (4H, m), 3.61-3.72 (4H, m), 7.11 (1H, d, J=7.8), 7.61 (1H, d, J=9.0), 7.80 (1H, s), 7.91 (1H, dd, J=8.8, 7.8).

【0055】

実施例1

N-(1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【化21】



1a) 2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3-フェニルプロパン酸メチル

フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩(2.0g)および DBU(1.4ml)のアセトニトリル(40ml)溶液へイソシアン酸4-クロロフェニル(1.4g)を加えた。反応混合物を室温で1時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色粉末(3.0g, 97%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.01-3.18 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.77-4.83 (1H, m), 5.34 (1H, d, J=7.8), 6.68 (1H, s), 7.08-7.30 (10H, m).

1b) 2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3-フェニルプロパン酸

実施例 1a)で得た2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3-フェニルプロパン酸メチル(2.8g)および1N水酸化ナトリウム(20ml)のメタノール(20ml)-THF(10ml)溶液を室温で15時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。濃縮液に1N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色粉末(2.6g, 95%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 3.05-3.24 (2H, m), 4.72 (1H, t, J=6.0), 7.17-7.31 (10H, m)

1c) N-(1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例1b)で得た2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3-フェニルプロパン酸(0.16g)およびHOBt(0.12g)のDMF(10ml)溶液へWSC(0.14g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、参考例1で得た5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.11g)およびN-メチルモルホリン(0.08ml)を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製した。生成物をジエチルエーテルで洗浄して、題記化合物を無色粉末(0.13g, 50%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49-1.90 (4H, m), 2.32-2.68 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.88-3.20 (3H, m), 3.91-4.18 (4H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.40-6.52 (1H, m), 6.68-6.75 (1H, m), 7.15-7.48 (10H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.3AcOEt · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 59.90; H, 5.95; N, 14.86

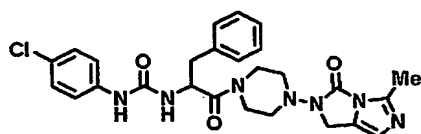
実測値(%): C, 59.85; H, 5.91; N, 14.46

【0056】

実施例2

N-(1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【化22】



参考例2で得た5-メチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.11g)から実施例1c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.19g, 73%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45-2.47 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.94-3.25 (6H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.72 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, m), 6.21 (1H, d, J=8.4), 6.71 (1H, s), 7.15-7.34 (10H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.3AcOEt · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.61; H, 5.68; N, 17.59

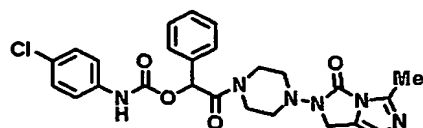
実測値(%): C, 58.49; H, 5.75; N, 17.42

【0057】

実施例3

4-クロロフェニルカルバミン酸 2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル

【化23】



3a) (((4-クロロフェニル)アミノ)カルボニル)オキシ(フェニル)酢酸メチル

マンデル酸メチルエステル(0.83g)およびトリエチルアミン(0.51g)のTHF(40ml)溶液へイソシアン酸4-クロロフェニル(0.77g)を加えた。反応混合物を60℃で3時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル

ル/ヘキサン=1/6から1/3)で精製して題記化合物を淡褐色結晶(1.5g, 91%)として得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 3.75 (3H, s), 6.02 (1H, s), 6.97 (1H, br), 7.24-7.51 (9H, m).

3b) (((4-クロロフェニル)アミノ)カルボニル)オキシ(フェニル)酢酸

実施例 3a)で得た(((4-クロロフェニル)アミノ)カルボニル)オキシ(フェニル)酢酸メチル(0.73g)および1N水酸化ナトリウム(3.0ml)をメタノール(10ml)およびTHF(10ml)に溶解し、室温で15時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。濃縮液に1N塩酸を加えて酸性にした後、析出物をろ取し、水洗して題記化合物を淡褐色粉末(0.62g, 89%)として得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 6.02 (1H, s), 7.23-7.55 (10H, m).

3c) 4-クロロフェニルカルバミン酸 2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル

実施例 3b)で得た(((4-クロロフェニル)アミノ)カルボニル)オキシ(フェニル)酢酸(0.31g)およびHOBt(0.23g)のアセトニトリル(10ml)溶液へ WSC(0.29g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、参考例2で得た5-メチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.22g)およびトリエチルアミン(0.30g)を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製し、生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄して題記化合物を無色粉末(0.19g, 37%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.58 (3H, s), 2.69 (1H, br), 2.99-3.11 (3H, m), 3.49-3.89 (4H, m), 4.33 (2H, s), 6.33 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.22-7.49 (10H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.1AcOEt · 0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.72; H, 5.04; N, 16.17

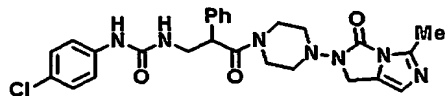
実測値(%): C, 58.66; H, 5.12; N, 15.94

【0058】

実施例4

N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-3-オキソ-2-フェニルプロピル)尿素

【化24】



4a) 3-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-2-フェニルプロパン酸エチル

3-アミノ-2-フェニルプロパン酸エチル塩酸塩(F. Leonardら、J. Am. Chem. Soc., 26, 4062 (1961); 1.5g)から実施例1a)と同様にして題記化合物を淡褐色粉末(1.7g, 75%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20 (3H, t, J=7.2), 3.64 (2H, d, J=7.1), 3.94 (1H, t, J=7.6), 4.09-4.20 (2H, m), 5.55 (1H, m), 7.19-7.37 (11H, m).

4b) 3-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-2-フェニルプロパン酸

実施例 4a)で得た3-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-2-フェニルプロパン酸エチル(1.5g)および1N水酸化ナトリウム(10ml)のエタノール(20ml)-THF(20ml)溶液を室温で15時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。濃縮液に1N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色粉末(1.4g, 定量的)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.41-3.56 (2H, m), 3.73-3.78 (1H, m), 6.29 (1H, m), 7.23-7.40 (10H, m).

4c) N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-3-オキソ-2-フェニルプロピル)尿素

実施例 4b)で得た3-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-2-フェニルプロパン酸(0.32g)から実施例3c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.34g, 65%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.54-2.57 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.94-3.13 (3H, m), 3.36-3.88 (6H, m), 4.19-4.31 (3H, m), 5.78-5.83 (1H, m), 6.67 (1H, s), 7.23-7.40 (10H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.3AcOEt · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.61; H, 5.68; N, 17.59

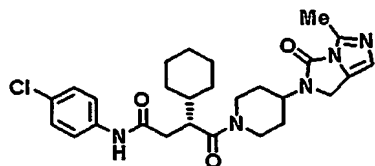
実測値(%): C, 58.36; H, 5.76; N, 17.32

【0059】

#### 実施例5

(3R)-N-(4-クロロフェニル)-3-シクロヘキシル-4-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-4-オキソブタンアミド

【化25】



5a) (2R)-4-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-シクロヘキシル-4-オキソブタン酸メチル

(3R)-3-シクロヘキシル-4-メトキシ-4-オキソブタン酸(0.21g)、4-クロロアニリン(0.13g)およびHOBt(0.23g)のアセトニトリル(10ml)懸濁液へWSC(0.29g)およびN-メチルモルホリン(0.10g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%クエン酸水溶液および飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を淡褐色固体(0.30g, 93%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02-1.26 (6H, m), 1.59-1.78 (5H, m), 2.47-2.53 (1H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.70 (3H, s), 7.24-7.26 (2H, m), 7.42-7.45 (2H, m), 7.54 (1H, br).

5b) (2R)-4-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-シクロヘキシル-4-オキソブタン酸

実施例 5a)で得た(2R)-4-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-シクロヘキシル-4-オキソブタン酸メチル(0.29g)および1N水酸化ナトリウム(1.0ml)をメタノール(12ml)およびTHF(3ml)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた後、反応液を減圧濃縮した。濃縮液に1N塩酸を加えて酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を淡褐色粉末(0.28g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96-1.30 (6H, m), 1.57-1.83 (5H, m), 2.47-2.86 (3H, m), 7.22-7.30 (2H, m), 7.43-7.53 (3H, m).

5c) (3R)-N-(4-クロロフェニル)-3-シクロヘキシル-4-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-4-オキソブタンアミド

実施例 5b)で得た(2R)-4-((4-クロロフェニル)アミノ)-2-シクロヘキシル-4-オキソブタン酸(0.27g)およびHOBt(0.20g)のアセトニトリル(10ml)溶液へWSC(0.25g)を加え、反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.26g)、DBU(0.27g)およびトリエチルアミン(0.27g)を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、生成物を酢酸エチル-ヘキサンで洗浄して題記化合物を無色粉末(0.13g, 29%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99-1.35 (6H, m), 1.58-1.85 (8H, m), 2.42-3.18 (8H, m), 3.77-4.26 (5H, m), 4.73-4.77 (1H, m), 6.72 (1H, m), 7.21-7.30 (2H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.95-8.06 (1H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 62.24; H, 6.77; N, 13.44

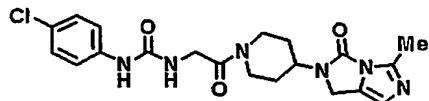
実測値(%): C, 62.51; H, 6.54; N, 13.17

## 【0060】

## 実施例6

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

## 【化26】



6a) 2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-グリシン(0.44g)およびHOBt(0.58g)のアセトニトリル溶液(15ml)溶液へWSC(0.72g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.73g)、DBU(0.75ml)およびトリエチルアミン(1.1ml)のアセトニトリル(5ml)溶液を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製して題記化合物を無色固体(0.62g, 66%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 1.63-1.72 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.68-2.76 (1H, m), 3.13-3.20 (1H, m), 3.83-4.23 (4H, m), 4.27 (2H, s), 4.76-4.82 (1H, m), 5.49 (1H, br), 6.72 (1H, s).

6b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例 6a)で得た2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.15g)をトリフルオロ酢酸(3ml)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。水分をトルエンとの共沸により除去した後、残留物をトリエチルアミン(2ml)とDMF(3ml)に溶解し、イソシアヌ酸4-クロロフェニル(61mg)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製して題記化合物を無色粉末(82mg, 48%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.62-1.75 (2H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.71-2.78 (1H, m), 3.15-3.24 (1H, m), 3.93-3.97 (1H, m), 4.04-4.30 (5H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 6.21-6.24 (1H, m), 6.73 (1H, m), 7.20 (2H, dt, J=9.0, 2.0), 7.25 (2H, dt, J=9.0, 2.0), 7.46 (1H, s).

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.1AcOEt · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 53.96; H, 5.64; N, 18.51

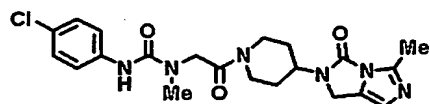
実測値(%): C, 54.01; H, 5.48; N, 18.37

## 【0061】

## 実施例7

N'-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

## 【化27】



7a) メチル(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

Boc-サルコシン(0.47g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.70g, 72%)として得た。



NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 1.63-1.72 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.68-2.71 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.13-3.20 (1H, m), 3.69-3.76 (1H, m), 3.90-3.96 (2H, m), 4.11-4.22 (2H, m), 4.27 (2H, s), 4.76-4.80 (1H, m), 6.72 (1H, m).

b) N'-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例7a)で得たメチル(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.16g)から実施例6b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.12g, 66%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.68-1.75 (2H, m), 1.93-2.00 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.67-2.75 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.17-3.26 (1H, m), 3.94-4.04 (2H, m), 4.14-4.22 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.44-4.50 (1H, m), 4.73-4.79 (1H, m), 6.71 (1H, m), 7.25 (2H, d, J=9.0), 7.36 (2H, d, J=9.0), 7.46 (1H, s).

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.1AcOEt · 1.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 53.26; H, 6.06; N, 17.42

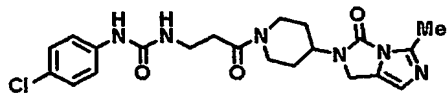
実測値(%): C, 53.43; H, 5.82; N, 17.38

【0062】

実施例8

N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)尿素

【化28】



8a) 3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc- $\beta$ -アラニン(0.47g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.80g, 82%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 1.63-1.72 (2H, m), 1.89-1.94 (2H, m), 2.53-2.57 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.65-2.70 (1H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 3.94-3.98 (1H, m), 4.11-4.22 (1H, m), 4.27 (2H, s), 4.78-4.84 (1H, m), 5.27 (1H, m), 6.72 (1H, m).

8b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)尿素

実施例8a)で得た3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.19g)から実施例6b)と同様にして題記化合物を無色粉末(82mg, 38%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.62-1.71 (2H, m), 1.88-1.97 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.62-2.71 (3H, m), 3.12-3.21 (1H, m), 3.55-3.60 (2H, m), 3.96-4.19 (2H, m), 4.21 (2H, s), 4.74-4.78 (1H, m), 5.79 (1H, m), 6.70 (1H, s), 7.24 (2H, dt, J=2.6, 9.4), 7.31 (2H, dt, J=2.6, 9.4), 7.32 (1H, br).

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 55.35; H, 5.79; N, 18.44

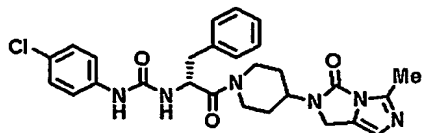
実測値(%): C, 55.13; H, 5.80; N, 18.61

【0063】

実施例9

N-((1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

## 【化29】



9a) (1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-フェニルアラニン(0.27g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.48g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.63-1.92 (4H, m), 2.59 (3H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.92-4.22 (7H, m), 4.72-4.91 (2H, m), 5.35-5.44 (1H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 7.16-7.34 (5H, m).

9b) N-((1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例9a)で得た(1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.45g)から実施例6b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.23g, 46%, >99.9%ee)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49-1.90 (4H, m), 2.32-2.68 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.88-3.20 (3H, m), 3.91-4.18 (4H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.40-6.52 (1H, m), 6.68-6.75 (1H, m), 7.15-7.58 (10H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.1AcOEt · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 60.47; H, 5.82; N, 15.44

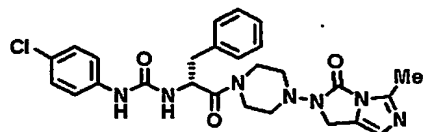
実測値(%): C, 60.48; H, 5.99; N, 15.16

## 【0064】

## 実施例10

N-((1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

## 【化30】



10a) (1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-フェニルアラニン(0.27g)およびHOBT(0.23g)のアセトニトリル溶液(10ml)溶液へWSC(0.29g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、参考例2で得た5-メチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.22g)およびトリエチルアミン(0.42ml)を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色油状物(0.48g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 2.30-2.36 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.87-3.14 (5H, m), 3.39-3.72 (4H, m), 4.29 (2H, s), 4.80-4.88 (1H, m), 5.40-5.43 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.21-7.36 (5H, m).

10b) N-((1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例10a)で得た(1R)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.45g)から実施例6b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.28g, 56%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45-2.47 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.94-3.25 (6H, m), 3.48-3.56 (1H, m), 3.72 (2H, m), 4.30 (2H, s), 5.12-5.20 (1H, m), 6.60 (1H, d,  $J=8.4$ ), 6.72 (1H, s), 7.15-7.45 (10H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.1AcOEt · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.16; H, 5.62; N, 17.98

実測値(%): C, 58.20; H, 5.71; N, 17.82

【0065】

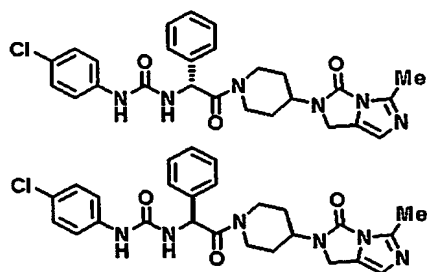
実施例11

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

および

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化31】



11a) 2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-フェニルグリシン(1.3g)およびHOBt(1.2g)のアセトニトリル溶液(30ml)溶液へWSC(1.4g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、参考例1で得た5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(1.1g)およびトリエチルアミン(2.1ml)を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製して題記化合物を無色粉末(2.1g, 93%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.41-1.42 (9H, m), 1.62-1.93 (2H, m), 2.56-2.59 (3H, m), 2.60-3.13 (2H, m), 3.77-4.27 (5H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 5.55-5.61 (1H, m), 5.94-6.09 (1H, m), 6.65-6.71 (1H, m), 7.29-7.40 (5H, m).

11b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

および

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

実施例11a)で得た2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.45g)をトリフルオロ酢酸(2ml)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を水に溶解し、炭酸カリウムで塩基性にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をアセトニトリル(20ml)に溶解し、イソシアヌ酸4-クロロフェニル(0.15g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=20/1)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンで固体化して題記二化合物の混合物(0.40g, 79%)を無色粉末として得た。得られた混合物を高速液体クロマトグラフィー(CHIRALCEL OD)を用いて光学分割し

、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素(0.16g, >99.9% ee、無色粉末)およびN-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素(0.11g, 99.0% ee、無色粉末)をそれぞれ得た。

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.89 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.70-3.19 (2H, m), 3.79-4.26 (5H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 5.87-5.96 (1H, m), 6.62-6.73 (2H, m), 7.15-7.38 (9H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.7EtOHとして

計算値(%): C, 59.06; H, 6.01; N, 15.08

実測値(%): C, 59.18; H, 5.78; N, 14.90

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35-1.89 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.70-3.19 (2H, m), 3.79-4.26 (5H, m), 4.78-4.81 (1H, m), 5.88-5.96 (1H, m), 6.61-6.73 (2H, m), 7.15-7.38 (9H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.8EtOHとして

計算値(%): C, 59.96; H, 5.98; N, 15.20

実測値(%): C, 60.19; H, 5.71; N, 14.90

【0066】

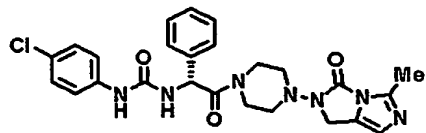
実施例12

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

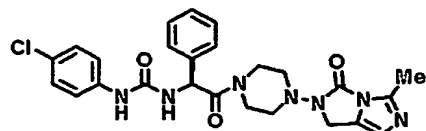
および

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化32】



【化33】



12a) 2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-フェニルグリシン(0.25g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.46g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 2.30-2.36 (1H, m), 2.58 (3H, s), 2.96-3.15 (4H, m), 3.39-3.90 (4H, m), 4.25-4.37 (2H, m), 5.58 (1H, d, J=7.5), 6.00 (1H, d, J=7.9), 6.69 (1H, t, J=1.7), 7.31-7.38 (5H, m).

12b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

および

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

実施例12a)で得た2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.90g)から実施例11b)と同様にしてN-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素(0.40g, 39%, >99.9%ee)を無色粉末として、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素(0.29g, 29%, >99.9%ee)を無色粉末としてそれぞれ得た。

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57 (3H, s), 2.60-2.68 (1H, m), 2.97-3.12 (3H, m), 3.48-3.71 (3H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.26-4.37 (2H, m), 5.91-5.94 (1H, m), 6.69 (1H, s), 6.74-6.77 (1H, m), 7.11-7.57 (11H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.3EtOH · 0.8H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 57.34; H, 5.53; N, 18.29

実測値(%): C, 57.49; H, 5.69; N, 18.04

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.57 (3H, s), 2.60-2.68 (1H, m), 2.97-3.13 (3H, m), 3.44-3.70 (3H, m), 3.90-3.96 (1H, m), 4.26-4.37 (2H, m), 5.89-5.92 (1H, m), 6.62-6.65 (1H, m), 6.69 (1H, s), 7.14-7.37 (10H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 1.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 56.89; H, 5.39; N, 18.58

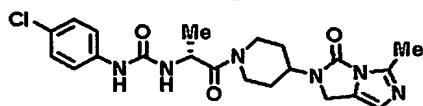
実測値(%): C, 57.04; H, 5.42; N, 18.24

#### 【0067】

#### 実施例13

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

#### 【化34】



13a) (1R)-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-アラニン(0.19g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.31g, 79%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29-1.35 (3H, m), 1.45 (9H, s), 1.63-1.93 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.66-2.74 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 4.09-4.23 (3H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.64-4.81 (2H, m), 5.47-5.50 (1H, m), 6.72 (1H, s).

13b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例13a)で得た(1R)-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.31g)を濃塩酸(1.5ml)に溶解し、室温で10分かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物から水をエタノールとの共沸により除去した後、DBU(0.24g)とアセトニトリル(10ml)に溶解し、イソシアン酸4-クロロフェニル(0.12g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、析出した結晶をろ取して題記化合物(0.24g, 68%)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37-1.42 (3H, m), 1.63-2.05 (3H, m), 2.62 (3H, s), 2.77-2.81 (1

H, m), 3.21-3.40 (1H, m), 4.11-4.31 (5H, m), 4.76-4.98 (2H, m), 6.48-6.52 (1H, m), 6.72-6.74 (1H, m), 7.11-7.15 (4H, m), 7.43-7.45 (1H, m).

元素分析値  $C_{21}H_{25}ClN_6O_3 \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%): C, 56.24; H, 5.71; N, 18.74

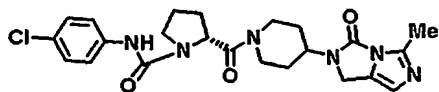
実測値(%): C, 56.49; H, 5.92; N, 18.46

【0068】

#### 実施例14

(2R)-N-(4-クロロフェニル)-2-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボキサミド

【化35】



14a) (2R)-2-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル

Boc-D-プロリン(0.22g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.25g, 60%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.60-2.23 (6H, m), 2.61 (3H, s), 2.62-2.74 (2H, m), 3.14-3.58 (4H, m), 4.16 (1H, m), 4.28 (1H, s), 4.55-4.80 (3H, m), 6.72 (1H, s)

14b) (2R)-N-(4-クロロフェニル)-2-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボキサミド

実施例14a)で得た(2R)-2-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.25g)から実施例13b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.16g, 57%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.60-2.24 (8H, m), 2.61 (3H, m), 2.65-2.71 (1H, m), 3.10-3.30 (1H, m), 3.54 (1H, m), 3.69-3.72 (1H, m), 4.11-4.27 (4H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 4.94-4.98 (1H, m), 6.41 (1H, s), 6.72 (1H, s), 7.22 (2H, d, J=9.0), 7.33 (2H, d, J=9.0).

元素分析値  $C_{23}H_{27}ClN_6O_3 \cdot 0.5H_2O \cdot 0.2AcOEt$ として

計算値(%): C, 57.45; H, 6.00; N, 16.89

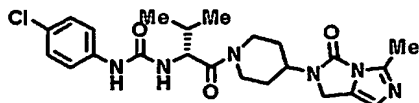
実測値(%): C, 57.30; H, 6.05; N, 16.86

【0069】

#### 実施例15

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化36】



15a) (1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-バリン(0.22g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.42g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90 (3H, t, J=6.2), 0.98 (3H, t, J=6.2), 1.45 (9H, s), 1.55-1.93 (6H, m), 2.61 (3H, s), 2.69-2.74 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 4.09-4.29 (3H, m), 4.29-4.51 (1H, m), 4.78-4.81 (1H, m), 5.29 (1H, m), 6.72 (1H, s).

15b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例15a)で得た(1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミ

ダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.40g)を濃塩酸(1.5ml)に溶解し、室温で10分かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物から水をエタノールとの共沸により除去した後、DBU(0.29g)とアセトニトリル(10ml)に溶解し、イソシアン酸4-クロロフェニル(0.15g)を加え、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルで固体化して題記化合物(0.30g, 67%, >99%ee)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99-1.19 (6H, m), 1.60-2.05 (5H, m), 2.61-2.62 (3H, m), 2.73-2.80 (1H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 4.17-4.31 (4H, m), 4.78-4.83 (2H, m), 6.40-6.45 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.15-7.23 (4H, m), 7.57 (1H, s).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 57.32; H, 6.27; N, 17.44

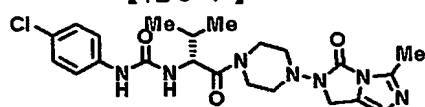
実測値(%): C, 57.45; H, 6.20; N, 17.20

【0070】

実施例16

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化37】



16a) (1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-バリン(0.33g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.63g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.42-1.22 (6H, m), 1.44-1.46 (9H, m), 1.97 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.21-3.29 (4H, m), 3.55-3.80 (3H, m), 4.24-4.47 (4H, m), 5.38-5.41 (1H, m), 6.72 (1H, s).

16b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例16a)で得た(1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.63g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.43g, 60%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99 (3H, d, J=6.8), 1.05 (3H, d, J=6.8), 1.94-2.03 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.12-3.35 (4H, m), 3.82 (4H, br), 4.42 (2H, s), 4.75-4.80 (1H, m), 6.43 (1H, d, J=9.0), 6.73 (1H, s), 7.14-7.19 (4H, m), 7.59 (1H, s).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.7H<sub>2</sub>O · 0.3IPEとして

計算値(%): C, 55.27; H, 6.55; N, 18.96

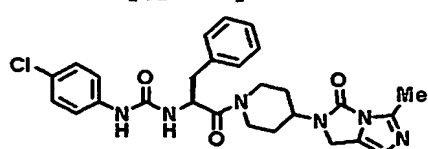
実測値(%): C, 55.02; H, 6.29; N, 18.78

【0071】

実施例17

N-((1S)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【化38】



17a) (1S)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-

)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキシエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-L-フェニルアラニン(0.27g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を黄色粉末(0.45g, 96%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, m), 1.63-1.92 (4H, m), 2.59 (3H, m), 2.51-2.59 (1H, m), 2.92-4.22 (7H, m), 4.72-4.910 (2H, m), 5.35-5.44 (1H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 7.16-7.34 (5H, m).

17b) N-((1S)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキシエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例17a)で得た(1S)-1-ベンジル-2-(4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキシエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.44g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.35g, 71%, 98%ee)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.49-1.90 (4H, m), 2.32-2.68 (1H, m), 2.59 (3H, s), 2.88-3.20 (3H, m), 3.91-4.18 (4H, m), 4.70-4.75 (1H, m), 5.15-5.30 (1H, m), 6.40-6.52 (1H, m), 6.68-6.75 (1H, m), 7.15-7.58 (10H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 61.18; H, 5.71; N, 15.86

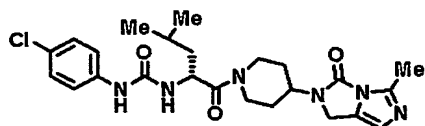
実測値(%): C, 61.48; H, 5.78; N, 15.76

【0072】

実施例18

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-3-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

【化39】



18a) (1R)-3-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-ロイシン(0.23g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.44g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.92-1.02 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.55-1.93 (8H, m), 2.62 (3H, s), 2.69-2.74 (1H, m), 3.14-3.19 (1H, m), 4.09-4.29 (3H, m), 4.29-4.51 (1H, m), 4.78-4.81 (1H, m), 6.72 (1H, s).

18b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-3-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

実施例18a)で得た(1R)-3-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.41g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.25g, 54%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96-1.04 (6H, m), 1.44-2.05 (7H, m), 2.62 (3H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 3.26-3.31 (1H, m), 4.11-4.33 (4H, m), 4.77-4.99 (2H, m), 6.48-6.53 (1H, m), 6.74 (1H, m), 7.09-7.17 (4H, m), 7.50-7.53 (1H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.33; H, 6.49; N, 17.01

実測値(%): C, 58.55; H, 6.59; N, 16.77

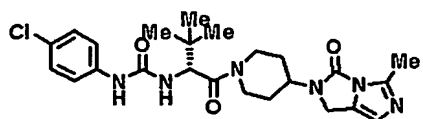
【0073】

実施例19

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキシ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素



## 【化 4 0】



19a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-tert-ロイシン(0.23g)およびHOBt(0.23g)のアセトニトリル溶液(5ml)溶液へWSC(0.29g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.29g)、DBU(0.30g)およびトリエチルアミン(0.30g)のアセトニトリル(5ml)溶液を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製して題記化合物を無色粉末(0.40g, 92%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98-1.01 (9H, m), 1.43-1.45 (9H, m), 1.61-1.95 (4H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.14-3.22 (1H, m), 4.20-4.29 (4H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 5.31-5.34 (1H, m), 6.70-6.71 (1H, m).

19b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例19a)で得たN-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素(0.40g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.26g, 64%, 99.8% ee)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03-1.07 (9H, m), 1.49-2.05 (4H, m), 2.61-2.62 (3H, m), 2.66-2.75 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 4.03-4.41 (4H, m), 4.80-4.91 (2H, m), 6.04-6.12 (1H, m), 6.72-6.74 (1H, m), 7.19-7.39 (5H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.1Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.33; H, 6.62; N, 16.73

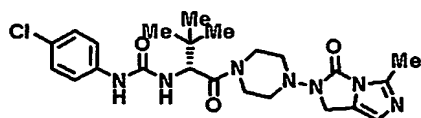
実測値(%): C, 58.40; H, 6.62; N, 16.46

## 【0074】

## 実施例20

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化 4 1】



20a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-tert-ロイシン(0.23g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(0.34g, 78%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.00 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.15-3.23 (4H, m), 3.65-3.89 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.51 (1H, d, J=9.8), 5.33 (1H, d, J=9.5), 6.71-6.72 (1H, m).

20b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例20a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブ

チル(0.34g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.24g, 63%, 96.5%ee)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.11-3.28 (4H, m), 3.65-3.91 (4H, m), 4.38 (2H, s), 4.86 (1H, d, J=9.4), 5.99 (1H, d, J=9.1), 6.72 (1H, s), 7.22-7.29 (5H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.2AcOEt · 0.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 55.35; H, 6.40; N, 18.99

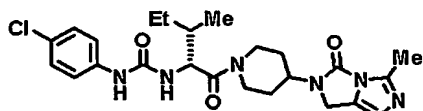
実測値(%): C, 55.21; H, 6.46; N, 18.85

【0075】

実施例21

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

【化42】



21a) (1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-イソロイシン(0.23g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.33g, 76%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88-0.96 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.43-1.46 (7H, m), 2.61 (3H, s), 2.69-2.73 (1H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 4.20-4.29 (3H, m), 4.68-4.82 (2H, m), 5.23-5.26 (1H, m), 6.72 (1H, s).

21b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

実施例21a)で得た(1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.33g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.12g, 32%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89-1.26 (8H, m), 1.58-2.11 (5H, m), 2.61 (3H, s), 2.75-2.82 (1H, m), 3.21-3.30 (1H, m), 4.13-4.41 (4H, m), 4.79-4.84 (2H, m), 6.38-6.41 (1H, m), 6.71-6.72 (1H, m), 7.14-7.20 (4H, m), 7.51 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.12; H, 6.50; N, 16.94

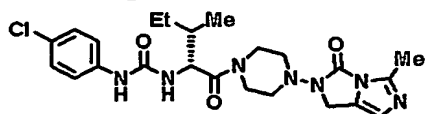
実測値(%): C, 58.34; H, 6.67; N, 16.90

【0076】

実施例22

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素

【化43】



22a) (1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-イソロイシン(0.23g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.38g, 87%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88-0.96 (6H, m), 1.44 (9H, s), 1.51-1.71 (3H, m), 2.60 (3H, s), 3.15-3.24 (4H, m), 3.71-3.85 (4H, m), 4.43-4.50 (3H, m), 5.22-5.25 (1H, m), 6.

72 (1H, s).

22b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素

実施例22a)で得た(1R,2S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.38g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(67mg, 16%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91-1.28 (8H, m), 1.62-1.78 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.17-3.35 (4H, m), 3.83-3.88 (4H, m), 4.42 (2H, s), 4.75-4.81 (1H, m), 6.45 (1H, d, J=9.0), 6.72 (1H, s), 7.14-7.18 (4H, m), 7.54 (1H, s).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.8H<sub>2</sub>O · 0.2IPEとして

計算値(%): C, 55.59; H, 6.63; N, 18.75

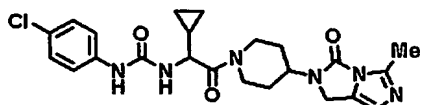
実測値(%): C, 55.42; H, 6.64; N, 18.46

【0077】

実施例23

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

【化44】



23a) 1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(シクロプロピル)酢酸(Y. K. Chenら、J. Am. Chem. Soc., 124, 12225 (2002); 0.43g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.53g, 64%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.38-1.22 (5H, m), 1.44-1.46 (9H, m), 1.67-1.93 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.72-2.80 (1H, m), 3.17-3.21 (2H, m), 4.10-4.50 (4H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 5.41 (1H, m), 6.72 (1H, s).

23b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例23a)で得た1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.53g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.29g, 48%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.41-0.61 (4H, m), 1.10-1.14 (1H, m), 1.63-1.97 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.80-2.84 (1H, m), 3.23-3.35 (1H, m), 4.23-4.32 (4H, m), 4.65-4.83 (2H, m), 6.43-6.45 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.16-7.21 (4H, m), 7.65-7.70 (1H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O · 0.1IPEとして

計算値(%): C, 57.61; H, 6.06; N, 17.08

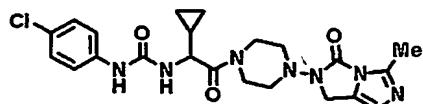
実測値(%): C, 57.77; H, 6.20; N, 16.81

【0078】

実施例24

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

【化45】



24a) 1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾール[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(シクロプロピル)酢酸(0.43g)から実施例10a)と同

様にして題記化合物を無色油状物(0.84g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.42-1.22 (5H, m), 1.44-1.46 (9H, m), 2.60 (3H, s), 3.21-3.29 (4H, m), 3.55-3.80 (3H, m), 4.24-4.47 (4H, m), 5.38-5.41 (1H, m), 6.72 (1H, s).

24b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例24a)で得た1-シクロプロピル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.84g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.21g, 22%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.43-0.61 (4H, m), 1.13-1.16 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.19-3.35 (4H, m), 3.81-3.84 (4H, m), 4.44 (2H, s), 4.67 (1H, t, J=7.7), 6.37 (1H, d, J=7.9), 6.73 (1H, s), 7.17-7.29 (5H, m), 7.52 (1H, s).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.3IPEとして

計算値(%): C, 55.87; H, 6.15; N, 19.16

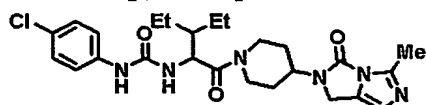
実測値(%): C, 56.07; H, 6.10; N, 18.99

【0079】

実施例25

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

【化46】



25a) 2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチルペンタン酸(E. C. Jorgensenら、J. Med. Chem., 14, 899 (1971); 0.25g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.41g, 92%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.84-1.04 (6H, m), 1.22-1.92 (9H, m), 1.43-1.46 (9H, m), 2.61 (3H, s), 2.69-2.73 (1H, m), 3.17-3.28 (2H, m), 4.20-4.29 (3H, m), 4.68-4.82 (2H, m), 5.23-5.26 (1H, m), 6.72 (1H, s).

25b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

実施例25a)で得た2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.40g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.36g, 80%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.84-1.00 (6H, m), 1.25-1.52 (6H, m), 1.90-2.00 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.76-2.81 (1H, m), 3.21-3.34 (1H, m), 4.21-4.31 (3H, m), 4.79-4.84 (1H, m), 5.01-5.03 (1H, m), 6.25-6.28 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.17-7.27 (4H, m), 7.51-7.56 (1H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O · 0.3AcOEtとして

計算値(%): C, 58.46; H, 6.85; N, 15.61

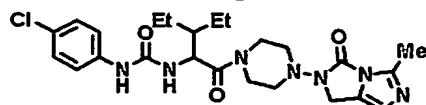
実測値(%): C, 58.60; H, 6.99; N, 15.34

【0080】

実施例26

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素

【化47】



26a) 2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチルペンタン酸(0.25g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.44g, 98%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89 (3H, t, J=7.3), 0.99 (3H, t, J=7.3), 1.19-1.40 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.14-3.27 (5H, m), 3.71-3.79 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.66-4.70 (1H, m), 5.23-5.26 (1H, m), 6.72 (1H, s).

26b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素

実施例26a)で得た2-エチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.43g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.35g, 72%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89 (3H, t, J=7.3), 0.98 (3H, t, J=7.3), 1.14-1.39 (5H, m), 2.61 (3H, s), 3.14-3.34 (4H, m), 3.83-3.84 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.96-5.01 (1H, m), 6.32 (1H, d, J=9.1), 6.73 (1H, s), 7.16-7.24 (4H, m), 7.60 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.1IPEとして

計算値(%): C, 56.69; H, 6.65; N, 18.81

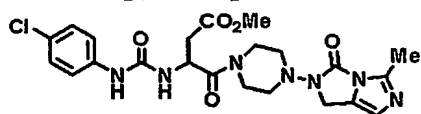
実測値(%): C, 56.91; H, 6.80; N, 18.66

【0081】

実施例27

3-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-4-オキソブタン酸メチル

【化48】



27a) 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-4-オキソブタン酸メチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メトキシ-4-オキソブタン酸(0.50g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.68g, 75%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, s), 2.60 (3H, s), 2.65-2.80 (2H, m), 3.17-3.21 (4H, m), 3.71 (3H, s), 3.73-3.80 (5H, m), 4.43 (2H, m), 4.95-5.02 (1H, m), 5.44-5.47 (1H, m), 6.72 (1H, s).

27b) 3-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-4-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-4-オキソブタン酸メチル

実施例27a)で得た3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-4-オキソブタン酸メチル(0.68g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.32g, 42%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 2.69-2.88 (2H, m), 3.21-3.29 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.73-3.85 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.25-5.32 (1H, m), 6.27-6.30 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.21-7.42 (5H, m).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>5</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.2IPEとして

計算値(%): C, 52.24; H, 5.63; N, 18.38

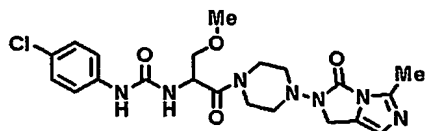
実測値(%): C, 51.94; H, 5.69; N, 18.26

【0082】

実施例28

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-(メトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

## 【化 4 9】



28a) 1-(メトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メトキシプロパン酸(特表平10287669; 0.44 g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.56g, 66%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.18 (4H, m), 3.36 (3H, s), 3.43-3.90 (6H, m), 4.43 (2H, s), 4.78-4.85 (1H, m), 5.44-5.47 (1H, m), 6.72 (1H, s).

28b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-(メトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例28a)で得た1-(メトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.56g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.23g, 34%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.61 (3H, s), 3.17-3.98 (13H, m), 4.44 (2H, s), 5.14-5.21 (1H, m), 6.50-6.54 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.22-7.29 (4H, m), 7.70-7.73 (1H, m).

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.2IPEとして

計算値(%): C, 52.76; H, 5.94; N, 19.40

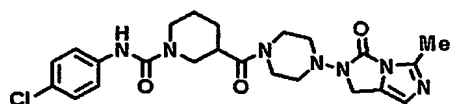
実測値(%): C, 52.53; H, 5.94; N, 19.19

## 【0083】

## 実施例29

N-(4-クロロフェニル)-3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

## 【化 5 0】



29a) 3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

Boc-ニベコチン酸(0.23g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.37g, 86%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.70-1.87 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.62-3.27 (7H, m), 3.70-3.73 (4H, m), 4.09-4.16 (2H, m), 4.44 (2H, s), 6.72 (1H, s).

29b) N-(4-クロロフェニル)-3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピペリジンカルボキサミド

実施例29a)で得た3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.37g)から実施例13b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.33g, 79%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.77-1.94 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.76 (1H, m), 3.17-3.27 (6H, m), 3.71-3.77 (5H, m), 3.99-4.04 (1H, m), 4.44 (2H, s), 6.72 (1H, s), 6.92 (1H, s), 7.23-7.33 (4H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 55.81; H, 5.91; N, 19.81

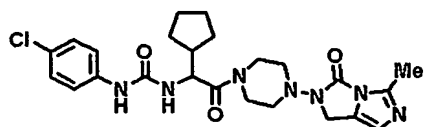
実測値(%): C, 56.16; H, 6.03; N, 19.53

## 【0084】

## 実施例30

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-シクロペンチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

## 【化51】



30a) 1-(シクロペンチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(シクロペンチル)酢酸(0.24g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.38g, 85%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.62-1.74 (8H, m), 2.12-2.20 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.15-3.27 (4H, m), 3.73-3.84 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.55-4.57 (1H, m), 5.26-5.29 (1H, m), 6.72 (1H, s).

30b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-(シクロペンチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例30a)で得た1-(シクロペンチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.38g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.13g, 30%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.30-1.75 (8H, m), 2.18-2.23 (1H, m), 2.61 (3H, s), 3.18-3.33 (4H, m), 3.81-3.91 (4H, m), 4.42 (2H, s), 4.79-4.84 (1H, m), 6.49 (1H, d, J=8.6), 6.72 (1H, s), 7.14-7.24 (4H, m), 7.55 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.2IPEとして

計算値(%): C, 57.17; H, 6.43; N, 18.52

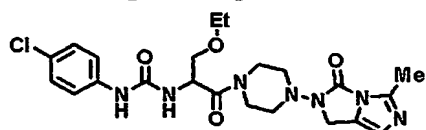
実測値(%): C, 57.00; H, 6.36; N, 18.36

## 【0085】

## 実施例31

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-(エトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

## 【化52】



31a) 1-(エトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エトキシプロパン酸(EP266950; 0.58g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.96g, 88%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18 (3H, t, J=7.0), 1.44 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.17 (4H, m), 3.47-3.53 (2H, m), 3.62-3.96 (6H, m), 4.42 (2H, s), 4.79-4.86 (1H, m), 5.43-5.46 (1H, m), 6.72 (1H, s).

31b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-(エトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例31a)で得た1-(エトキシメチル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.96g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.54g, 50%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.21 (3H, m), 2.61 (3H, s), 3.16-3.98 (12H, m), 4.43 (2H, s), 5.12-5.19 (1H, m), 6.43-6.45 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.19-7.30 (4H, m), 7.53 (1H, s).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 0.7H<sub>2</sub>O · 0.2IPEとして

計算値(%): C, 53.28; H, 6.21; N, 18.75

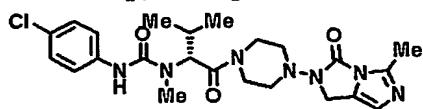
実測値(%): C, 53.04; H, 6.21; N, 18.79

【0086】

## 実施例32

N'-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化53】



32a) メチル((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

Boc-N-メチル-D-バリン(0.23g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.23g, 53%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86-0.92 (6H, m), 1.44-1.47 (9H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.10-3.18 (4H, m), 3.62-3.90 (5H, m), 4.42 (2H, s), 6.71 (1H, s).

32b) N'-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例32a)で得たメチル((1R)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.22g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.15g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91-0.96 (6H, m), 2.37-2.41 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.04 (3H, s), 3.15-3.23 (4H, m), 3.58-3.96 (4H, m), 4.41 (2H, s), 4.89-4.93 (1H, m), 6.58 (1H, br), 6.70 (1H, s), 7.23-7.33 (4H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.3AcOEtとして

計算値(%): C, 55.53; H, 6.43; N, 18.73

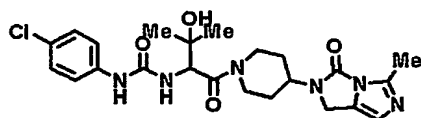
実測値(%): C, 55.66; H, 6.40; N, 18.66

【0087】

## 実施例33

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化54】



33a) 2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(U. Schmidtら、J. Pept. Res., 52, 143 (1998); 0.15g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.15g, 54%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.22-1.35 (6H, m), 1.44-1.45 (9H, m), 1.65-1.95 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.70-2.73 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 4.23-4.61 (6H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 5.47-5.56 (1H, m), 6.71-6.72 (1H, m).

33b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例33a)で得た2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.15g)をトリフルオロ酢酸(1.5ml)に溶解し、室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を水に溶解し、炭酸カリウムで塩基性にし、クロロホルムで抽出した。抽



出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物をアセトニトリル(10ml)に溶解し、イソシアン酸4-クロロフェニル(46mg)を加え、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製して題記化合物(65mg, 39%)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14-1.39 (6H, m), 1.69-2.10 (4H, m), 2.60-2.62 (3H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.20-3.24 (1H, m), 4.20-4.30 (3H, m), 4.60-4.83 (3H, m), 5.44-5.63 (1H, m), 6.24-6.31 (1H, m), 6.69-6.72 (1H, m), 7.22-7.34 (4H, m), 7.70-7.81 (1H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.9H<sub>2</sub>O · 0.3AcOEtとして

計算値(%): C, 54.67; H, 6.29; N, 15.81

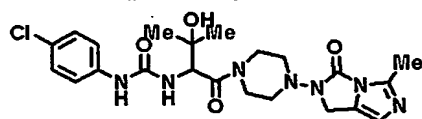
実測値(%): C, 54.93; H, 6.40; N, 15.84

【0088】

#### 実施例34

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化55】



34a) 2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(0.85g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.82g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.21-1.27 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.18-3.25 (4H, m), 3.72-3.91 (4H, m), 4.38-4.53 (3H, m), 5.52-5.55 (1H, m), 6.72 (1H, s).

34b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例34a)で得た2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.80g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.62g, 69%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24 (3H, s), 1.29 (3H, s), 2.59 (3H, s), 3.19-3.39 (4H, m), 3.75-4.02 (4H, br), 4.45 (2H, s), 4.66-4.69 (1H, m), 6.35-6.68 (4H, m), 7.23 (2H, d, J=7.1), 7.34 (2H, d, J=6.8).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.3AcOEtとして

計算値(%): C, 53.04; H, 6.02; N, 18.66

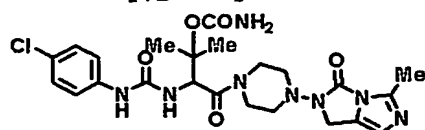
実測値(%): C, 53.10; H, 6.25; N, 18.44

【0089】

#### 実施例35

カルバミン酸 2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-1,1-ジメチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-3-オキソプロピル

【化56】



実施例34で得たN-(4-クロロフェニル)-N'-(2-ヒドロキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素(0.18g)のジクロロメタン(15ml)溶液にイソシアン酸トリクロロアセチル(0.0

65ml)を0℃で加え、室温に昇温して室温で6時間かき混ぜた。反応混合物にメタノール(5ml)、水(5ml)および炭酸カリウム(0.15g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製して題記化合物を無色粉末(0.12g, 62%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.58-1.62 (6H, m), 2.59 (3H, s), 3.12-3.31 (4H, m), 3.78-3.92 (4H, m), 4.43 (2H, s), 5.20-5.30 (3H, m), 6.30-6.33 (1H, s), 6.71 (1H, s), 7.23 (2H, d, J=8.6), 7.34 (2H, d, J=9.0), 7.96 (1H, s).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>5</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.3AcOEtとして

計算値(%): C, 50.34; H, 5.83; N, 19.41

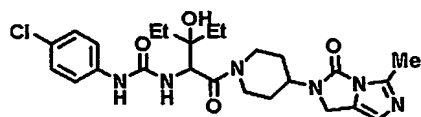
実測値(%): C, 50.10; H, 5.61; N, 19.27

【0090】

#### 実施例36

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

【化57】



36a) 2-エチル-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-セリンメチルエステル(6.30g)をジエチルエーテル(150ml)に溶解し、-78℃に冷却しながらエチルマグネシウムプロミド溶液(3Mジエチルエーテル溶液、57ml)を滴下した。滴下後、室温まで昇温して室温で2時間かき混ぜた。再度0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を滴下した。有機層を分取し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。抽出液をすべて混ぜ合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色油状物(1.10g, 79%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82-0.93 (6H, m), 1.46 (9H, s), 1.52-1.75 (3H, m), 2.38-2.42 (2H, m), 3.58-4.04 (4H, m), 5.38 (1H, m).

36b) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸

実施例36a)で得た2-エチル-2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(5.80g)および2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ(0.73g)をリン酸緩衝液(pH6.8, 100ml)およびアセトニトリル(100ml)に溶解し、35℃に加温しながら次亜塩素酸ナトリウム水溶液(1.3ml)および亜塩素酸ナトリウム(6.4g)の水溶液(20ml)をそれぞれ同時に2時間かけて滴下した。反応混合物を35℃で一晩かき混ぜ、室温に戻し、5%クエン酸水溶液を加えて溶液を酸性にしてから酢酸エチルで3回抽出した。抽出液をあわせて無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1から3/1)で精製して題記化合物を無色粉末(0.28g, 24%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89 (3H, t, J=7.5), 0.95 (3H, t, J=7.5), 1.45 (9H, s), 1.51-1.66 (3H, m), 3.80-4.33 (4H, m), 5.41 (1H, m).

36c) 2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例36b)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸(0.80g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.18g, 13%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.82-1.04 (6H, m), 1.46 (9H, s), 1.54-1.95 (8H, m), 2.61 (3H, s), 2.70-2.73 (1H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 4.23-4.61 (6H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 5.47-5.56 (1H, m), 6.71-6.72 (1H, m).

36d) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-

イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素

実施例36c)で得た2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.17g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(15mg, 8%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88-1.00 (6H, m), 1.43-2.04 (8H, m), 2.61-2.62 (3H, m), 2.75-2.80 (1H, m), 3.17-3.28 (1H, m), 4.19-4.30 (3H, m), 4.65-4.87 (3H, m), 6.35-6.43 (1H, m), 6.71-6.73 (2H, m), 7.21-7.32 (4H, m), 7.51-7.59 (1H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.4H<sub>2</sub>O · 0.4IPEとして

計算値(%): C, 58.24; H, 7.03; N, 14.87

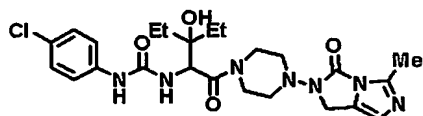
実測値(%): C, 58.50; H, 7.23; N, 14.61

【0091】

実施例37

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素

【化58】



37a) 2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例36b)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エチル-3-ヒドロキシペンタン酸(0.80g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.11g, 8%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.82-0.91 (6H, m), 1.44-1.46 (9H, m), 1.57-1.73 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.16-3.22 (4H, m), 3.72-3.96 (4H, m), 4.42-4.53 (3H, m), 5.51-5.54 (1H, m), 6.72 (1H, s).

37b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチル)尿素

実施例37a)で得た2-エチル-2-ヒドロキシ-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.11g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(38mg, 31%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.88 (3H, t, J=7.5), 0.95 (3H, t, J=7.5), 1.51-1.69 (4H, m), 2.60 (3H, s), 3.17-3.27 (4H, m), 3.68-4.09 (4H, m), 4.42 (2H, s), 4.83 (1H, d, J=9.4), 5.21 (1H, br), 6.32 (1H, d, J=9.4), 6.71-6.72 (1H, m), 7.22-7.34 (4H, m), 7.53 (1H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 0.2H<sub>2</sub>O · 0.2IPEとして

計算値(%): C, 55.84; H, 6.55; N, 18.09

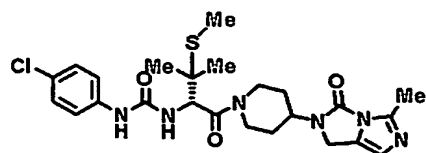
実測値(%): C, 55.98; H, 6.80; N, 17.89

【0092】

実施例38

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素

【化59】



38a) (1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル (2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチル-3-(メチルチオ)ブタン酸(T. Fukamiら、J. Med. Chem., 39, 2313 (1996); 1.3g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.7g, 71%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.31-1.40 (6H, m), 1.44-1.45 (9H, m), 1.72-1.96 (4H, m), 2.05-2.09 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.65-2.74 (1H, m), 3.21-3.29 (1H, m), 4.16-4.38 (4H, m), 4.75-4.85 (2H, m), 5.40-5.49 (1H, m), 6.71 (1H, s).

38b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素

実施例38a)で得た(1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(1.7g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.2g, 65%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39-1.42 (6H, m), 1.60-2.00 (4H, m), 2.07-2.12 (3H, m), 2.60-2.62 (3H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 4.17-4.45 (4H, m), 4.46-4.82 (1H, m), 5.07-5.14 (1H, m), 6.01-6.06 (1H, m), 6.69-6.72 (1H, m), 7.20-7.30 (5H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Sとして

計算値(%): C, 55.53; H, 6.02; N, 16.19

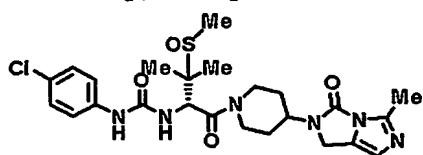
実測値(%): C, 55.24; H, 6.17; N, 16.01

【0093】

実施例39

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルスルフィニル)プロピル)尿素

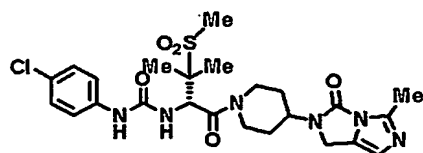
【化60】



および

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルスルホニル)プロピル)尿素

【化61】



実施例38で得たN-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素(0.52g)およびメタンスルホン酸(0.06ml)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、0℃に冷却しながら3-クロロ過安息香酸(70%; 0.42g)を加えて0℃で3時間かき混ぜた。反応混合物に亜硫酸ナトリウム水溶液を加えて30分かき混ぜた後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール=20/1から10/1)で精製してN-

(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルスルフィニル)プロピル)尿素を無色粉末(0.12g, 22%)として、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルスルホニル)プロピル)尿素を無色粉末(0.12g, 22%)としてそれぞれ得た。

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルスルフィニル)プロピル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39-1.41 (6H, m), 1.60-2.13 (4H, m), 2.45-2.47 (3H, m), 2.60-2.61 (3H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.42-3.46 (1H, m), 4.17-4.45 (4H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 5.20-5.26 (1H, m), 6.67-6.69 (1H, m), 7.21-7.63 (5H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 53.51; H, 5.88; N, 15.60

実測値(%): C, 53.54; H, 5.83; N, 15.31

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2-(メチルスルホニル)プロピル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.54-1.55 (6H, m), 1.83-1.96 (4H, m), 2.60-2.61 (3H, m), 2.65-2.80 (1H, m), 2.95-2.97 (3H, m), 3.22-3.31 (1H, m), 4.19-4.50 (4H, m), 4.71-4.75 (1H, m), 5.56-5.60 (1H, m), 6.02-6.15 (1H, m), 6.69-6.72 (1H, m), 7.23-7.34 (5H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S · 0.6H<sub>2</sub>O · 0.3AcOEtとして

計算値(%): C, 51.45; H, 5.93; N, 14.29

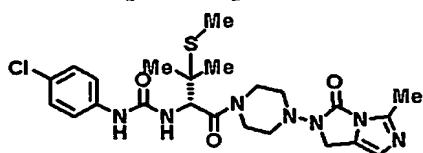
実測値(%): C, 51.23; H, 5.95; N, 14.23

【0094】

実施例40

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素

【化62】



40a) (1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メチル-3-(メチルチオ)ブタン酸(1.6g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を淡黄緑色粉末(1.8g, 64%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (6H, m), 1.45 (9H, m), 2.07 (3H, s), 2.60 (3H, s), 3.16-3.31 (4H, m), 3.80-3.88 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.73-4.77 (1H, m), 5.42-5.46 (1H, m), 6.71 (1H, s).

40b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素

実施例40a)で得た(1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(1.7g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.2g, 63%)と

して得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.40 (6H, s), 2.09 (3H, m), 2.60 (3H, s), 3.14-3.36 (4H, m), 3.75-3.90 (4H, m), 4.42 (2H, s), 5.08 (1H, d, J=9.1), 5.99 (1H, d, J=9.1), 6.72 (1H, s), 7.13-7.30 (5H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Sとして

計算値(%): C, 53.12; H, 5.81; N, 18.85

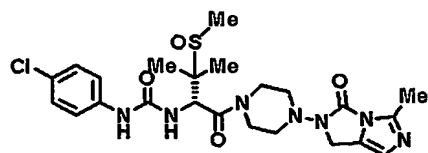
実測値(%): C, 52.93; H, 5.93; N, 18.85

【0095】

実施例41

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルスルフィニル)プロピル)尿素

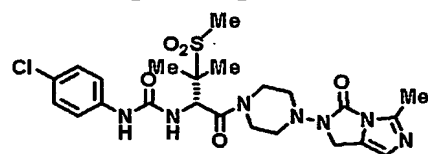
【化63】



および

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルスルホニル)プロピル)尿素

【化64】



実施例40で得たN-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルチオ)プロピル)尿素(0.56g)から実施例39と同様にしてN-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルスルフィニル)プロピル)尿素を無色粉末(70mg, 12%)として、N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルスルホニル)プロピル)尿素を無色粉末(0.23g, 39%)としてそれぞれ得た。

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルスルフィニル)プロピル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24-1.26 (3H, m), 1.41-1.44 (3H, m), 2.47-2.55 (3H, m), 2.59 (3H, s), 3.13-3.34 (4H, m), 3.77-3.88 (4H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 5.20-5.32 (1H, m), 6.32-6.66 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.21-7.35 (4H, m), 7.71-7.81 (1H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>S・H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 49.86; H, 5.82; N, 17.70

実測値(%): C, 49.81; H, 5.89; N, 17.72

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2-(メチルスルホニル)プロピル)尿素

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.50 (3H, s), 1.56 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.18-3.35 (4H, m), 3.71-3.90 (4H, m), 4.42 (2H, s), 5.58 (1H, d, J=9.8), 6.27 (1H, d, J=

9.4), 6.72 (1H, s), 7.22-7.35 (4H, m), 7.65 (1H, s).

元素分析値  $C_{23}H_{30}ClN_7O_5S \cdot 0.8H_2O \cdot 0.2AcOEt$  として

計算値(%): C, 48.94; H, 5.73; N, 16.79

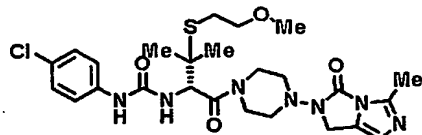
実測値(%): C, 48.97; H, 5.90; N, 16.50

【0096】

#### 実施例42

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-((2-メトキシエチル)チオ)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化65】



42a) (2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((2-メトキシエチル)チオ)-3-メチルブタン酸

D-ペニシラミン(2.98g)および1N水酸化ナトリウム水溶液(21ml)のエタノール(20ml)溶液を0℃に冷却しながら臭化2-メトキシエチル(2.0ml)を滴下し、室温まで昇温して室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に二炭酸ジ-tert-ブチル(5.1ml)および1N水酸化ナトリウム水溶液(22ml)を滴下し、室温で15時間かき混ぜた。エタノールを減圧留去した後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を5%クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して題記化合物を褐色油状物(6.3g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22-1.29 (6H, m), 1.45-1.46 (9H, s), 2.81-2.85 (1H, m), 3.41 (3H, m), 3.54-3.63 (2H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 5.50-5.54 (1H, m), 6.34 (1H, s).

42b) (1S)-2-((2-メトキシエチル)チオ)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例42a)で得た(2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-((2-メトキシエチル)チオ)-3-メチルブタン酸(0.31g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.36g, 70%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.37-1.39 (6H, m), 1.45 (9H, s), 2.60 (3H, s), 2.74-2.81 (1H, m), 3.12-3.60 (8H, m), 3.36 (3H, s), 3.73-3.86 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.67-4.77 (1H, m), 5.44-5.59 (1H, m), 6.71 (1H, s).

42c) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1S)-2-((2-メトキシエチル)チオ)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例42b)で得た(1S)-2-((2-メトキシエチル)チオ)-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.37g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.12g, 29%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (6H, m), 2.60 (3H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 3.13-3.70 (6H, m), 3.37 (3H, s), 3.87-3.89 (4H, m), 4.41 (2H, s), 5.07 (1H, d, J=9.4), 6.15 (1H, d, J=9.4), 6.72 (1H, s), 7.20-7.30 (5H, m).

元素分析値  $C_{25}H_{34}ClN_7O_4S \cdot 0.5H_2O \cdot 0.1AcOEt$  として

計算値(%): C, 52.43; H, 6.20; N, 16.85

実測値(%): C, 52.35; H, 6.28; N, 16.55

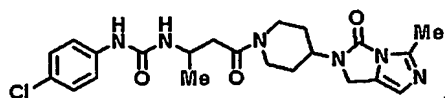
【0097】

#### 実施例43

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミ

ダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)尿素

【化66】



43a) 1-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(0.20g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.37g, 91%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.20-1.28 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.89-1.93 (3H, m), 2.54-2.71 (3H, m), 2.61 (3H, s), 3.13-3.24 (1H, m), 3.98-4.22 (4H, m), 4.28-4.29 (2H, m), 4.77-4.82 (1H, m), 5.08 (1H, m), 6.71 (1H, s).

43b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)尿素

実施例43a)で得た1-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.37g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(65mg, 20%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.29-1.35 (3H, m), 1.77-1.97 (3H, m), 2.38-2.84 (3H, m), 2.59-2.60 (3H, m), 3.22-3.27 (1H, m), 3.95-4.33 (6H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 5.31-5.56 (1H, m), 6.63-6.69 (1H, m), 7.20-7.34 (5H, m).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 56.47; H, 6.03; N, 17.96

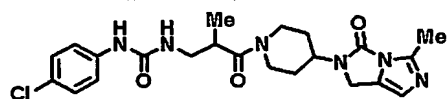
実測値(%): C, 56.64; H, 5.89; N, 18.09

【0098】

実施例44

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)尿素

【化67】



44a) 2-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸(WO 0166530; 0.20g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.40g, 99%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.09-1.13 (3H, m), 1.43 (9H, s), 1.89-1.94 (3H, m), 2.61 (3H, s), 2.65-2.69 (1H, m), 3.03-3.26 (6H, m), 4.09-4.18 (2H, m), 4.28 (2H, s), 4.80-4.85 (1H, m), 5.08 (1H, m), 6.71 (1H, s).

44b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピル)尿素

実施例44a)で得た2-メチル-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.40g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.18g, 51%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12-1.17 (3H, m), 1.48-2.03 (2H, m), 2.57-2.61 (3H, m), 2.61-2.71 (1H, m), 3.14-3.59 (5H, m), 3.89-4.77 (6H, m), 5.84-5.98 (1H, m), 6.60-6.71 (1H, m), 7.20-7.96 (5H, m).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.8H<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · 0.2AcOEtとして

計算値(%): C, 55.78; H, 6.20; N, 17.12

実測値(%): C, 55.99; H, 6.41; N, 16.88

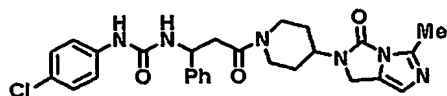
【0099】



## 実施例45

N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピル)尿素

## 【化68】



45a) 3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸(A. R. Minterら、J. Am. Chem. Soc., 125, 6846 (2003); 0.27g)から実施例6a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.47g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (9H, s), 1.57-1.83 (2H, m), 2.51-3.04 (6H, m), 2.59-2.60 (3H, m), 3.72-4.23 (4H, m), 4.72-4.77 (1H, m), 5.06-5.08 (1H, m), 5.83-6.52 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 7.23-7.39 (5H, m).

45b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピル)尿素

実施例45a)で得た3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.47g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.26g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.37-2.08 (4H, m), 2.58 (3H, s), 2.67-3.40 (5H, m), 3.98-4.32 (4H, m), 4.69-4.73 (1H, m), 5.24-5.34 (1H, m), 6.63-6.71 (1H, m), 7.19-7.38 (10H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 61.60; H, 5.67; N, 15.96

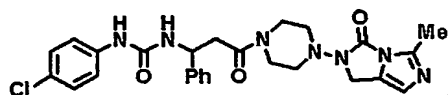
実測値(%): C, 61.88; H, 5.60; N, 16.10

## 【0100】

## 実施例46

N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピル)尿素

## 【化69】



46a) 3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-フェニルプロパン酸(0.27g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.39g, 83%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (9H, s), 2.59 (3H, s), 2.60-2.74 (1H, m), 2.94-3.04 (4H, m), 3.36-3.75 (5H, m), 4.33 (2H, s), 5.05 (1H, m), 6.14 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.25-7.36 (5H, m).

46b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピル)尿素

実施例46a)で得た3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-3-オキソ-1-フェニルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.39g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.18g, 41%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.59 (3H, s), 2.79-3.11 (6H, m), 3.47-3.73 (5H, m), 4.25-4.40 (2H, m), 5.25-5.29 (1H, m), 6.70 (1H, m), 7.19-7.40 (10H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として

計算値(%): C, 59.82; H, 5.41; N, 18.78

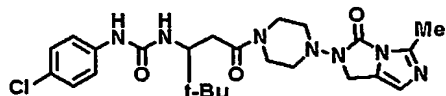
実測値(%): C, 59.62; H, 5.26; N, 18.65

【0101】

#### 実施例47

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2,2-ジメチル-1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)プロピル)尿素

【化70】



47a) 3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸

3-アミノ-4,4-ジメチルペンタン酸(0.51g)およびトリエチルアミン(0.78g)をTHF(10ml)および水(10ml)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.71g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、ジエチルエーテルで洗浄し、5%クエン酸水溶液で酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色粉末(0.65g, 85%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.60-2.67 (2H, m), 4.69-4.72 (1H, m), 5.54-5.56 (1H, m).

47b) 2,2-ジメチル-1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例47a)で得た3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4,4-ジメチルペンタン酸(0.25g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.32g, 71%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.94 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.24-2.38 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.77-2.82 (1H, m), 2.98-3.33 (3H, m), 3.61-3.95 (5H, m), 4.38-4.53 (2H, m), 4.73-4.76 (1H, m), 6.72 (1H, s).

47c) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2,2-ジメチル-1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)プロピル)尿素

実施例47b)で得た2,2-ジメチル-1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.30g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.20g, 60%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.99 (9H, s), 1.97 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.60 (3H, s), 2.82-3.14 (4H, m), 3.38-4.45 (8H, m), 5.69 (1H, br), 6.69 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.7), 7.32 (2H, d, J=9.0).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として

計算値(%): C, 57.42; H, 6.43; N, 19.53

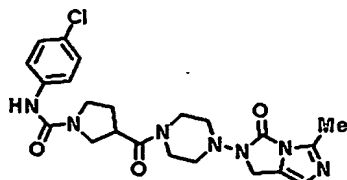
実測値(%): C, 57.14; H, 6.46; N, 19.42

【0102】

#### 実施例48

N-(4-クロロフェニル)-3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボキサミド

【化71】



48a) 3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル

Boc-3-ピロリジンカルボン酸(EP307142; 0.19g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.31g, 84%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.21-3.79 (15H, m), 4.44 (2H, s), 6.72 (1H, s).

48b) N-(4-クロロフェニル)-3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボキサミド

実施例48a)で得た3-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-1-ピロリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.30g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.24g, 71%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 2.17-2.34 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.22-3.32 (4H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 3.63-3.80 (8H, m), 4.45 (2H, s), 6.24 (1H, s), 6.71-6.73 (1H, m), 7.23-7.38 (4H, m).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.2AcOEtとして

計算値(%): C, 54.93; H, 5.78; N, 19.67

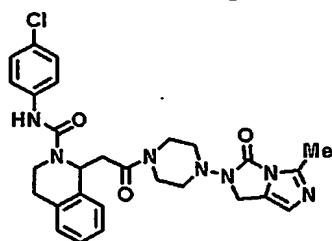
実測値(%): C, 54.84; H, 5.82; N, 19.53

【0103】

実施例49

N-(4-クロロフェニル)-1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド

【化72】



49a) 1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチル

(2-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-イソキノリニル)酢酸(W00351869; 0.29g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.40g, 81%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48 (9H, s), 2.61 (3H, s), 2.78-3.56 (10H, m), 3.74-4.00 (4H, m), 4.39-4.44 (2H, m), 5.52-5.58 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.14-7.22 (4H, m).

49b) N-(4-クロロフェニル)-1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボキサミド

実施例49a)で得た1-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-3,4-ジヒドロ-2(1H)-イソキノリンカルボン酸 tert-ブチル(0.39g)から実施例33b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.22g, 50%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 2.67-4.09 (13H, m), 4.40 (1H, m), 4.43 (2H, s), 5.57-5.60 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.10-7.43 (8H, m), 9.67 (1H, s).

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.3AcOEtとして

計算値(%): C, 59.19; H, 5.85; N, 16.55

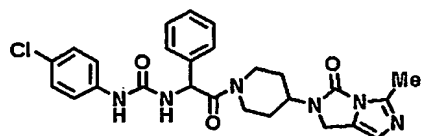
実測値(%): C, 59.24; H, 5.73; N, 16.38

【0104】

実施例50

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

## 【化73】



50a) 2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-フェニルグリシン(0.25g)をアセトニトリル(10ml)に溶解しHOBt(0.23g)、WSC(0.29g)、トリエチルアミン(0.2ml)および 5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.29g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を緑色油状物(0.43g, 95%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41-1.42 (9H, m), 1.67-2.01 (2H, m), 2.55-3.13 (5H, m), 3.77-4.28 (6H, m), 4.82 (1H, d, J=11.7), 5.56-5.62 (1H, m), 5.96-6.11 (1H, m), 6.66-6.73 (1H, m), 7.22-7.43 (5H, m).

50b) 2-(1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例50a)で得た2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.43g)を濃塩酸(1.5ml)に溶解し、室温で5時間かき混ぜた。酢酸エチルを加え、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色粉末(0.10g, 31%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.39-2.05 (7H, m), 2.56-3.05 (5H, m), 3.79-4.26 (4H, m), 4.75 (1H, s), 4.84-4.89 (1H, m), 6.65-6.71 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m).

50c) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

実施例50b)で得た2-(1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.10g)をDMF(3.0ml)に溶解し、イソシアヌ酸4-クロロフェニル(0.05g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルからメタノール/酢酸エチル=1/10)で精製した。生成物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化して題記化合物を無色粉末(0.09g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43-1.79 (3H, m), 2.43-2.46 (3H, m), 2.68-3.24 (3H, m), 3.88-4.57 (5H, m), 5.75-5.82 (1H, m), 6.69-6.73 (1H, m), 7.01-7.11 (1H, m), 7.23-7.50 (9H, m), 8.96-8.99 (1H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 59.48; H, 5.57; N, 16.01

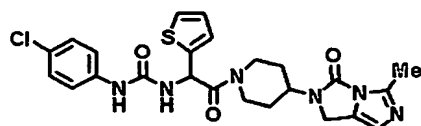
実測値(%): C, 59.83; H, 5.61; N, 15.71

## 【0105】

実施例51

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)尿素

## 【化74】



51a) ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(2-チエニル)酢酸

アミノ(2-チエニル)酢酸(1.0g)をTHF(6ml)と水(6ml)に溶解し、トリエチルアミン(1.3ml)および二炭酸ジ-tert-ブチル(1.6ml)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を水に溶解し、酢酸エチルで洗浄後、水層を濃縮し題記化合物を暗褐色油状物(1.67g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 5.34 (1H, d, J=6.6), 6.00 (1H, s), 6.88-6.92 (1H, m), 7.07-7.27 (2H, m).

51b) (2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例51a)で得た((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(2-チエニル)酢酸(0.52g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を淡褐色粉末(0.32g, 34%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43-1.45 (9H, m), 1.50-1.97 (5H, m), 2.58-2.60 (3H, m), 2.68-2.77 (1H, m), 2.91-3.22 (1H, m), 3.92-4.02 (2H, m), 4.21-4.28 (1H, m), 4.80-4.85 (1H, m), 5.86-6.05 (2H, m), 6.67-6.72 (1H, m), 6.95-7.12 (2H, m), 7.26-7.31 (1H, m).

51c) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)尿素

実施例51b)で得た(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.32g)に4N塩化水素酢酸エチル溶液(2.6ml)を加えて室温で5分間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.14ml)とイソシアン酸4-クロロフェニル(0.08g)を加え、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製した。生成物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化して題記化合物を無色粉末(0.11g, 42%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45-1.91 (5H, m), 2.58-2.60 (3H, m), 2.70-3.28 (2H, m), 4.01-4.25 (4H, m), 4.75-4.82 (1H, m), 6.18-6.22 (1H, m), 6.68-6.73 (2H, m), 6.92-7.60 (7H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 55.22; H, 5.02; N, 16.10

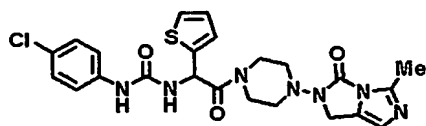
実測値(%): C, 54.89; H, 4.73; N, 15.72

【0106】

実施例52

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)尿素

【化75】



52a) (2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例51a)で得た((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(2-チエニル)酢酸(0.26g)をアセトニトリル(10ml)に溶解しHOBt(0.23g)、WSC(0.29g)、トリエチルアミン(0.14ml)および参考例2で得た5-メチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.26g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して題記化合物を褐色油状物(0.24g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44-1.45 (9H, m), 2.59 (3H, s), 2.76-3.18 (3H, m), 3.53-3.67 (1

H, m), 3.78-3.94 (3H, m), 4.36 (2H, s), 5.50-5.62 (1H, m), 5.84-5.99 (1H, m), 6.70 (1H, s), 6.96-6.99 (1H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.25-7.30 (2H, m).

52b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)尿素

実施例52a)で得た(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)エチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.24g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を淡褐色粉末(0.05g, 20%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.58 (3H, s), 2.89-2.92 (1H, m), 3.07-3.20 (3H, m), 3.63-3.72 (3H, m), 3.91-3.98 (1H, m), 4.36 (2H, s), 6.16-6.18 (1H, m), 6.70-6.72 (2H, m), 6.94-6.99 (2H, m), 7.15-7.23 (4H, m), 7.28-7.30 (1H, m), 7.48 (1H, s).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 52.82; H, 4.82; N, 18.75

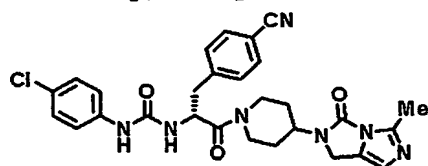
実測値(%): C, 52.77; H, 4.66; N, 18.49

【0107】

実施例53

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1R)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

【化76】



53a) (2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-シアノフェニル)プロパン酸

(2R)-2-アミノ-3-(4-シアノフェニル)プロパン酸(1.0g)から実施例51a)と同様にして題記化合物を緑色油状物(1.5g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (9H, s), 3.07-3.30 (2H, m), 4.35-4.37 (1H, m), 5.44 (1H, d, J=6.2), 7.33 (2H, d, J=8.0), 7.52 (2H, d, J=8.0).

53b) (1R)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例53a)で得た(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-シアノフェニル)プロパン酸(0.58g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.47g, 48%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (9H, s), 1.64-1.88 (5H, m), 2.60 (3H, s), 2.81-3.15 (3H, m), 3.97-4.23 (3H, m), 4.68-4.78 (1H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 5.30-5.41 (1H, m), 6.71-6.76 (1H, m), 7.28-7.31 (2H, m), 7.39-7.42 (1H, m), 7.58-7.66 (2H, m).

53c) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1R)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例53b)で得た(1R)-1-(4-シアノベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.47g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.11g, 40%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.59-1.90 (3H, m), 2.60 (3H, s), 2.67-2.88 (2H, m), 3.02-3.19 (3H, m), 4.00-4.24 (4H, m), 4.67-4.77 (1H, m), 5.19-5.30 (1H, m), 6.36-6.47 (1H, m), 6.70-6.77 (1H, m), 7.20-7.21 (4H, m), 7.28-7.43 (2H, m), 7.53-7.67 (3H, m).

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 60.59; H, 5.27; N, 17.67

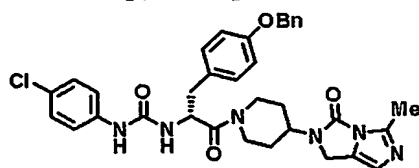
実測値(%): C, 60.27; H, 5.17; N, 17.55

【0108】

実施例54

N-((1R)-1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【化77】



54a) (1R)-1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-3-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸(0.37g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.57g, 99%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.43-1.44 (9H, m), 1.53-1.74 (2H, m), 2.49-2.60 (4H, m), 2.81-3.16 (4H, m), 3.89-4.20 (4H, m), 4.69-5.07 (4H, m), 5.42-5.50 (1H, m), 6.28-6.69 (1H, m), 6.83-7.10 (3H, m), 7.22-7.45 (7H, m).

54b) N-((1R)-1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例54a)で得た(1R)-1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.57g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.31g, 50%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.15-1.28 (1H, m), 1.49-1.85 (3H, m), 2.49-2.70 (4H, m), 2.90-3.17 (3H, m), 3.93-4.24 (5H, m), 4.69-4.72 (1H, m), 5.01-5.15 (3H, m), 6.32 (1H, s), 6.86-7.42 (13H, m), 8.01-8.21 (1H, m).

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 63.30; H, 5.78; N, 13.03

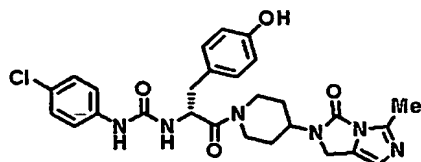
実測値(%): C, 63.08; H, 5.63; N, 12.97

【0109】

実施例55

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素トリフルオロ酢酸塩

【化78】



実施例54で得たN-((1R)-1-(4-(ベンジルオキシ)ベンジル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素(0.10g)をTHF(5ml)に溶解し、水酸化パラジウム(0.05g)を加え水素雰囲気下室温で一週間かき混ぜた。水酸化パラジウムをろ去し、ろ液を減圧留去した。残留物を分取高速液体クロマトグラフィーで精製して題記化合物を無色粉末(0.03g, 33%)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.15-1.23 (1H, m), 1.60-1.91 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.66 (2H, s), 2.72-3.14 (3H, m), 3.92-4.04 (2H, m), 4.22-4.53 (4H, m), 4.84-4.92 (1H, m),

6.51-6.76 (3H, m), 6.95-7.07 (2H, m), 7.23-7.41 (5H, m), 8.83-8.92 (1H, m).

元素分析値  $C_{27}H_{29}ClN_6O_4 \cdot CF_3COOH \cdot 2H_2O$ として

計算値(%): C, 50.70; H, 4.99; N, 12.23

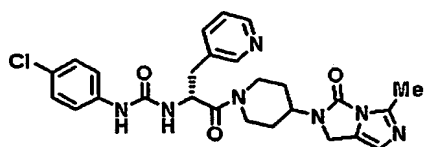
実測値(%): C, 50.43; H, 4.89; N, 11.94

【0110】

#### 実施例56

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジニル)メチルエチル)尿素

【化79】



56a) (1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジニル)メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(3-ピリジニル)プロパン酸(0.21g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.26g, 72%)として得た。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42-1.43 (9H, m), 1.54-1.87 (4H, m), 2.59-2.60 (3H, m), 2.97-3.10 (3H, m), 4.03-4.23 (4H, m), 4.73-4.88 (2H, m), 5.42-5.47 (1H, m), 6.70-6.72 (1H, m), 7.21-7.34 (1H, m), 7.50-7.52 (1H, m), 7.61-7.67 (1H, m), 8.42-8.54 (2H, m).

56b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジニル)メチルエチル)尿素

実施例56a)で得た(1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(3-ピリジニル)メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.26g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.01g, 2%)として得た。

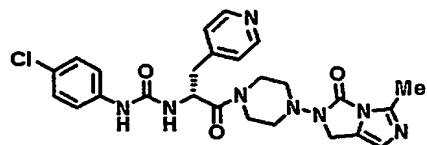
NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.64-2.05 (4H, m), 2.06 (3H, s), 2.67-3.14 (4H, m), 4.07-4.24 (4H, m), 4.07-4.77 (1H, m), 5.19-5.22 (1H, m), 6.45-6.57 (1H, m), 6.70-6.74 (1H, m), 7.19-7.32 (5H, m), 7.52-7.68 (2H, m), 8.44-8.56 (2H, m).

【0111】

#### 実施例57

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(4-ピリジニル)メチルエチル)尿素

【化80】



57a) (1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(4-ピリジニル)メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(4-ピリジニル)プロパン酸(0.27g)から実施例52a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.32g, 68%)として得た。

NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.42 (9H, s), 2.59 (3H, s), 2.98-3.72 (7H, m), 3.30-3.72 (3H, m), 2.23 (2H, s), 4.83-4.91 (1H, m), 5.40-5.43 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.12-7.19 (2H, m), 8.53-8.57 (2H, m).

57b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(4-ピリジニル)メチルエチル)尿素三トリフルオロ酢酸塩



実施例57a)で得た(1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-(4-ピリジニル)メチルエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.32g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(0.13g, 21%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.80 (3H, s), 2.99-3.93 (6H, m), 3.61-3.83 (6H, m), 4.58 (2H, s), 5.16 (1H, t, J=6.6), 7.11 (1H, s), 7.18-7.28 (4H, m), 7.86 (2H, d, J=6.2), 8.67 (2H, d, J=6.2).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>3</sub> · 3CF<sub>3</sub>COOHとして

計算値(%): C, 43.04; H, 3.50; N, 12.95

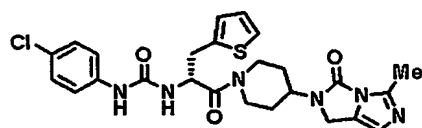
実測値(%): C, 43.08; H, 3.81; N, 12.93

【0112】

実施例58

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)メチルエチル)尿素トリフルオロ酢酸塩

【化81】



58a) (2R)-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソ-2-(2-チエニル)メチルプロパン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(2-チエニル)プロパン酸(0.27g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.43g, 91%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.55-1.83 (4H, m), 2.43-2.75 (5H, m), 3.04-3.43 (3H, m), 4.01-4.23 (3H, m), 4.73-4.95 (2H, m), 5.42-5.53 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 6.82-7.00 (2H, m), 7.13-7.22 (1H, m).

58b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-(2-チエニル)メチルエチル)尿素トリフルオロ酢酸塩

実施例58a)で得た(2R)-3-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-3-オキソ-2-(2-チエニル)メチルプロパン酸 tert-ブチル(0.43g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.20g, 41%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.36-1.92 (3H, m), 2.45-2.73 (4H, m), 3.00-3.55 (4H, m), 4.01 (2H, s), 4.22-4.35 (2H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 4.92-4.97 (1H, m), 6.65-6.69 (2H, m), 6.86-7.03 (2H, m), 7.25-7.51 (5H, m), 8.92-9.16 (1H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>S · CF<sub>3</sub>COOH · 1.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 48.54; H, 4.68; N, 12.58

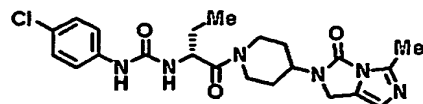
実測値(%): C, 48.41; H, 4.67; N, 12.18

【0113】

実施例59

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化82】



59a) (1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸(0.23g)から実施例50a)と同様に

して題記化合物を淡黄色油状物(0.41g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91-0.99 (3H, m), 1.44-1.45 (9H, m), 1.50-2.05 (6H, m), 2.61 (3H, s), 2.65-2.74 (1H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 4.07-4.29 (4H, m), 4.54-4.61 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 5.41-5.44 (1H, m), 6.71 (1H, s).

59b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例59a)で得た(1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.44g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.24g, 51%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01-1.08 (3H, m), 1.64-2.10 (5H, m), 2.66-2.67 (3H, m), 2.71-3.36 (3H, m), 4.09-4.33 (3H, m), 4.79-4.83 (2H, m), 6.59-6.68 (1H, m), 6.82-6.96 (1H, m), 7.12-7.29 (5H, m), 7.81-7.98 (1H, m).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.1AcOEtとして

計算値(%): C, 55.38; H, 6.18; N, 17.30

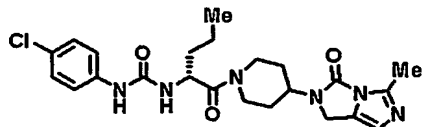
実測値(%): C, 55.72; H, 6.10; N, 17.44

【0114】

実施例60

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素トリフルオロ酢酸塩

【化83】



60a) (1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸(0.22g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.41g, 97%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94-0.96 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.62-1.83 (4H, m), 2.61-2.73 (5H, m), 3.19-3.49 (2H, m), 4.09-4.29 (6H, m), 4.61-4.76 (2H, m), 5.36-5.38 (1H, m), 6.71 (1H, s).

60b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチル)尿素トリフルオロ酢酸塩

実施例60a)で得た(1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ブチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.41g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.20g, 43%)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.89-0.91 (3H, m), 1.32-1.84 (8H, m), 2.67-2.76 (1H, m), 3.18-3.55 (4H, m), 4.04-4.08 (2H, m), 4.39-4.54 (3H, m), 4.70-4.78 (1H, m), 6.52 (1H, s), 6.73 (1H, s), 7.25-7.49 (4H, m), 8.86-8.97 (1H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 1.5CF<sub>3</sub>COOH · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 47.17; H, 4.95; N, 12.69

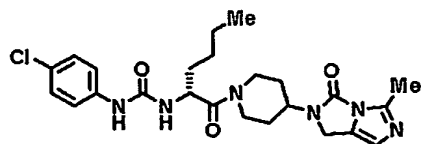
実測値(%): C, 47.38; H, 4.98; N, 12.59

【0115】

実施例61

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチル)尿素塩酸塩

## 【化 8 4】



61a) (1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサノ酸(0.25g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(0.43g, 98%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.88-0.91 (3H, m), 1.30-1.37 (5H, m), 1.44-1.45 (9H, m), 1.56-2.05 (5H, m), 2.61-2.74 (4H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 4.07-4.28 (4H, m), 4.57-4.64 (1H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 5.35-5.38 (1H, m), 6.72 (1H, s).

61b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチル)尿素塩酸塩

実施例61a)で得た(1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.43g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.30g, 59%)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.84-0.89 (3H, m), 1.26-1.90 (10H, m), 2.74-2.75 (3H, m), 3.21 (1H, t, J=12.4), 4.00-4.09 (2H, m), 4.48-4.68 (5H, m), 6.60-6.70 (1, m), 7.25 (2H, d, J=8.7), 7.38-7.42 (2H, m), 7.52 (1H, s), 9.15-9.26 (1H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · HCl · 1.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 52.36; H, 6.32; N, 15.27

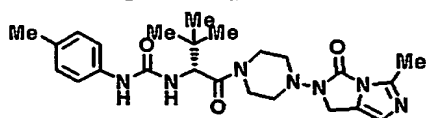
実測値(%): C, 52.41; H, 6.46; N, 15.15

## 【0116】

## 実施例62

N-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)-N'-(4-メチルフェニル)尿素

## 【化 8 5】



実施例20a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.44g)に4N塩化水素酢酸エチル溶液(4.0ml)を加え室温で5分間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物をアセトニトリル(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.28ml)とイソシアン酸 4-トリル(0.13ml)を加え、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製した。生成物を酢酸エチル-エーテルで結晶化して題記化合物を無色粉末(0.25g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 2.27 (3H, s), 2.59 (3H, s), 2.96-3.01 (1H, m), 3.08-3.19 (3H, m), 3.56-3.65 (1H, m), 3.73-3.79 (1H, m), 3.93-3.97 (2H, m), 4.26 (1H, d, J=15.9), 4.33 (1H, d, J=15.9), 4.89 (1H, d, J=9.3), 6.17 (1H, d, J=9.3), 6.69 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.4), 7.13 (2H, J=8.4), 7.45 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 59.36; H, 7.27; N, 20.19

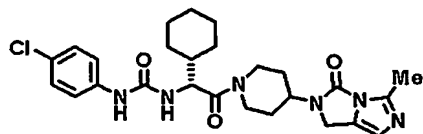
実測値(%): C, 59.12; H, 7.15; N, 19.80

## 【0117】

## 実施例63

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

【化 8 6】



63a) ((1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(シクロヘキシル)酢酸(0.26g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.46g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.34 (4H, m), 1.43-1.44 (9H, m), 1.53-1.82 (8H, m), 2.61-2.73 (3H, m), 3.14-3.49 (2H, m), 4.09-4.29 (4H, m), 4.47-4.50 (1H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 5.27-5.30 (1H, m), 6.71 (1H, s).

63b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例63a)で得た((1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.46g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.15g, 27%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.14-1.21 (5H, m), 1.59-1.99 (11H, m), 2.73 (3H, s), 3.23-3.30 (1H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 4.50-4.63 (4H, m), 6.56-6.61 (1H, m), 7.23-7.50 (5H, m), 9.08-9.17 (1H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 55.73; H, 6.33; N, 15.00

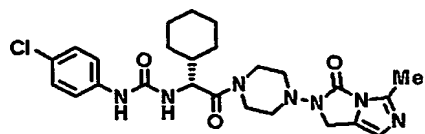
実測値(%): C, 55.68; H, 6.52; N, 14.63

【0 1 1 8】

実施例64

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

【化 8 7】



64a) (1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(シクロヘキシル)酢酸(0.28g)から実施例52a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.46g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01-1.18 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.56-1.83 (6H, m), 2.60 (3H, s), 3.17-3.23 (5H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.44-4.48 (3H, m), 5.31 (1H, d, J=9.2), 6.72 (1H, s).

64b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例64a)ら得た(1R)-1-シクロヘキシル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.46g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.36g, 70%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.05-1.24 (5H, m), 1.79-1.84 (8H, m), 2.61 (3H, s), 3.13-3.31 (3H, m), 3.76-3.89 (4H, m), 4.42 (2H, s), 4.77 (1H, t, J=8.1), 6.61 (1H, d, J=8.9), 6.73 (1H, s), 7.13-7.21 (4H, m), 7.72 (1H, s).

元素分析値  $C_{25}H_{32}ClN_7O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C, 57.41; H, 6.36; N, 18.75

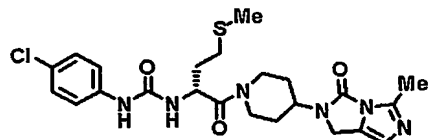
実測値(%): C, 57.54; H, 6.72; N, 18.46

【0119】

#### 実施例65

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピル)尿素

【化88】



65a) (1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(メチルチオ)ブタン酸(1.0g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.8g, 99%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44-1.45 (9H, m), 1.60-2.13 (11H, m), 2.53-2.70 (4H, m), 3.15-3.30 (1H, m), 4.09-4.29 (4H, m), 4.75-4.80 (2H, m), 5.38 (1H, d, J=8.7), 6.72 (1H, s).

65b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピル)尿素

実施例65a)で得た(1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(1.8g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.2g, 62%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.59-2.14 (6H, m), 2.18 (3H, s), 2.56-2.68 (5H, m), 2.77 (1H, t, J=12.0), 3.21-3.35 (1H, m), 4.11-4.31 (4H, m), 4.76 (1H, d, J=13.0), 5.08-5.19 (1H, m), 6.63 (1H, t, J=7.8), 6.73 (1H, s), 7.13 (2H, d, J=9.0), 7.19 (2H, d, J=9.0), 7.79 (1H, d, J=2.8).

元素分析値  $C_{23}H_{29}ClN_6O_3S \cdot 0.2H_2O$ として

計算値(%): C, 54.31; H, 5.83; N, 16.52

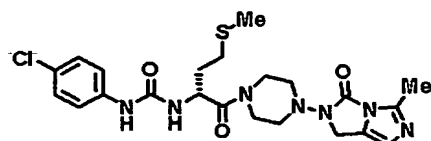
実測値(%): C, 54.27; H, 5.97; N, 16.24

【0120】

#### 実施例66

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピル)尿素

【化89】



66a) (1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(メチルチオ)ブタン酸(0.25g)から実施例52a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.42g, 92%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.76-2.00 (2H, m), 2.12 (3H, s), 2.51-2.60 (5H, m), 3.17-3.28 (4H, m), 3.74-3.79 (4H, m), 4.44 (2H, s), 4.77-4.85 (1H, m), 5.39 (1H, d, J=8.7), 6.72 (1H, t, J=1.4).

66b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピル)尿素

実施例66a)で得た(1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2

(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.42g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.28g, 60%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.83-2.00 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.60 (3H, s), 2.64 (2H, t, J=6.8), 3.15-3.21 (1H, m), 3.25-3.35 (3H, m), 3.72-3.87 (4H, m), 4.44 (2H, s), 5.12 (1H, td, J=4.6, 8.4), 6.56 (1H, d, J=8.5), 6.73 (1H, s), 7.12-7.19 (4H, m), 7.58 (1H, s).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 51.31; H, 5.68; N, 19.04

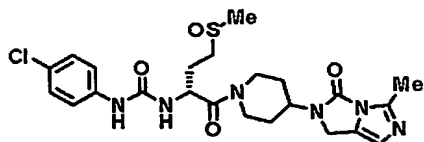
実測値(%): C, 51.45; H, 5.65; N, 18.92

【0121】

実施例67

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルスルフィニル)プロピル)尿素

【化90】



実施例65で得たN-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピル)尿素(0.21g)のジクロロメタン(15ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(0.10g)を加え0℃にて20分間かき混ぜた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製した。生成物をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し題記化合物を無色粉末(0.12g, 54%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.63-1.98 (3H, m), 2.05-2.30 (3H, m), 2.61-2.64 (6H, m), 2.69-2.94 (2H, m), 3.20-3.29 (1H, m), 4.09-4.30 (4H, m), 4.72 (1H, d, J=13.0), 5.06-5.10 (1H, m), 6.47-6.57 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.19-7.33 (5H, m), 7.79-7.93 (1H, m)

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S · 0.25Et<sub>2</sub>O · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 52.79; H, 6.00; N, 15.39

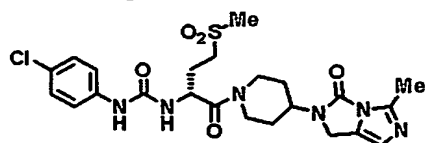
実測値(%): C, 52.47; H, 5.97; N, 15.06

【0122】

実施例68

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルスルホニル)プロピル)尿素

【化91】



実施例65で得たN-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-3-(メチルチオ)プロピル)尿素(0.30g)のジクロロメタン(15ml)溶液に3-クロロ過安息香酸(0.30g)を加え0℃にて20分間かき混ぜた。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し

た。生成物をエタノール-ジエチルエーテルから再結晶し題記化合物を無色粉末(0.12g, 36%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.66-2.05 (5H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.77-2.85 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.10-3.32 (4H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 4.30 (1H, d, J=5.0), 4.74-4.69 (1H, m), 5.12-5.14 (1H, m), 6.44-6.51 (qH, m), 6.70-6.71 (1H, m), 7.18-7.24 (4H, m), 7.61-7.64 (1H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 50.59; H, 5.54; N, 15.39

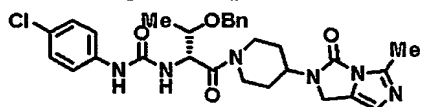
実測値(%): C, 50.97; H, 5.57; N, 15.00

【0123】

実施例69

N-(2-(ベンジルオキシ)-1-((1R)-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【化92】



69a) (2-(ベンジルオキシ)-1-((1R)-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

(2R)-O-ベンジル-N-(tert-ブトキシカルボニル)トレオニン(0.31g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.49g, 95%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44-1.45 (9H, m), 1.63-1.91 (2H, m), 2.54-2.66 (4H, m), 2.71-3.11 (2H, m), 3.66-4.90 (12H, m), 5.63-5.88 (1H, m), 6.62-6.71 (1H, m), 7.24-7.37 (5H, m), 7.60-7.87 (1H, m).

69b) N-(2-(ベンジルオキシ)-1-((1R)-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例69a)で得た(2-(ベンジルオキシ)-1-((1R)-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.49g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.23g, 43%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27-1.88 (6H, m), 2.55-2.70 (4H, m), 2.86-3.16 (3H, m), 3.68-4.26 (4H, m), 4.40-4.77 (3H, m), 4.97-5.22 (1H, m), 6.51-6.58 (1H, m), 6.88-6.96 (1H, m), 7.16-7.33 (9H, m), 7.84-8.02 (1H, m).

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 1.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.83; H, 14.19; N, 6.13

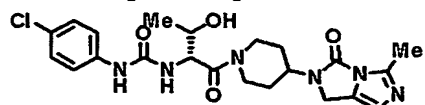
実測値(%): C, 58.66; H, 14.03; N, 5.84

【0124】

実施例70

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-ヒドロキシ-1-((1R)-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化93】



実施例69で得たN-(2-(ベンジルオキシ)-1-((1R)-4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素(0.06g)から実施例55と同様にして題記化合物を無色針状結晶(0.01g, 11%)として得た。

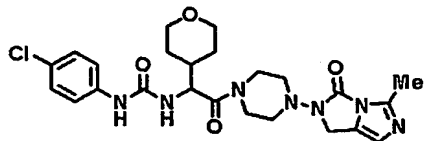
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.10 (3H, s), 1.61-1.85 (4H, m), 2.63 (3H, s), 2.80-4.09 (7H, m), 4.52-4.87 (4H, m), 6.42-6.52 (1H, m), 7.17-7.43 (4H, m), 8.89-9.08 (1H, m).

## 【0125】

## 実施例71

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルエチル)尿素

## 【化94】



(ホルミルアミノ)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸エチル(M. J. Burkら、J. Am. Chem. Soc., 117, 9375-9376 (1995); 0.30g)のエタノール(7ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(2.8ml)を加え、80℃で40分間かき混ぜた。反応混合物に1N塩酸を加え中和した後、水をトルエンと共沸させて除去し、粗生成物として(ホルミルアミノ)(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸を得た。このカルボン酸から実施例50a)と同様にして2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルエチルホルムアミドを粗生成物として得た。これをメタノール(7ml)およびジエチルエーテル(14ml)に溶解し、4N塩化水素酢酸エチル溶液(3.5ml)を加え、室温で4時間かき混ぜ、溶媒を減圧留去した。残留物をアセトニトリル(14ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.39ml)とイソシアン酸4-クロロフェニル(0.21g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製して題記化合物を無色粉末(0.03g, 5%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42-2.05 (7H, m), 2.60 (3H, s), 3.24-3.32 (5H, m), 3.66-3.95 (5H, m), 4.44 (2H, s), 4.80-4.88 (1H, m), 6.14-6.19 (1H, m), 6.73 (1H, m), 7.23-7.32 (5H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 53.98; H, 6.04; N, 18.36

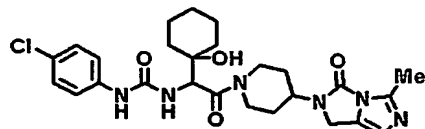
実測値(%): C, 54.17; H, 6.25; N, 18.15

## 【0126】

## 実施例72

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

## 【化95】



72a) 1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)(1-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸(US 4638060; 1.8g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(1.5g, 47%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (9H, s), 1.45-2.04 (14H, m), 2.61 (3H, s), 2.68-2.72 (1H, m), 3.24-3.15 (1H, m), 4.22-4.37 (4H, m), 4.53-4.62 (2H, m), 4.76-4.80 (1H, m), 5.47-5.57 (1H, m), 6.70 (1H, s).

72b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例72a)で得た1-(1-ヒドロキシシクロヘキシル)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 t



tert-ブチル(0.24g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.01g, 4%)として得た。

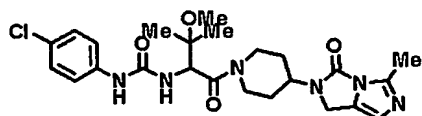
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46-2.10 (16H, m), 2.60-2.61 (2H, m), 2.73 (1H, t, J=12.0), 3.20-3.28 (1H, m), 4.13-4.29 (2H, m), 4.64 (1H, d, J=14.1), 4.80-4.84 (2H, m), 5.17 (1H, s), 6.53 (1H, s), 6.17-6.68 (1H, m), 7.21 (2H, d, J=8.7), 7.29 (2H, d, J=8.7), 7.86 (1H, s).

【0127】

#### 実施例73

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化96】



73a) 4-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(Y. Yonezawaら, Synthesis, 634-636 (2000); 2.6g)およびヨウ化メチル(1.2ml)をジメチルホルムアミド(20ml)に溶解し、水素化ナトリウム(0.59g)およびヨウ化n-テトラブチルアンモニウム(0.72g)を0℃で加え、室温で2.5日間かき混ぜた。反応混合物に水を加えジエチルエーテルで抽出し、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を淡黄色油状物(2.5g, 95%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14-1.67 (21H, m), 3.32 (3H, s), 3.74-4.17 (3H, m).

73b) 1-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-2-メチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例73a)で得た4-(1-メトキシ-1-メチルエチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(2.5g)をメタノール(45ml)に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物(0.18g)を加え室温で20分間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルで希釈、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色固体(2.1g, 95%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23 (3H, s), 1.28 (3H, s), 1.45 (9H, s), 3.21 (3H, s), 3.52-3.55 (1H, m), 3.63-3.70 (1H, m), 3.96 (1H, dd, J=2.8, 12.1), 5.32 (1H, d, J=9.1).

73c) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-メチルブタン酸

実施例73b)で得た1-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-2-メチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.23g)をアセトン(8ml)および5%炭酸水素ナトリウム水溶液(2.7ml)に溶解し、臭化カリウム(0.01g)、2,2,6,6-テトラメチル-1-ピペリジニルオキシ(0.17g)および次亜塩素酸ナトリウム水溶液(1.7ml)を加え0℃で50分間かき混ぜた。アセトンを減圧留去し、残留物を水で希釈、ジエチルエーテルで洗浄し、1N塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を淡黄色油状物(0.20g, 82%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (3H, s), 1.26 (3H, s), 1.45 (9H, s), 3.33 (3H, s), 4.33 (1H, d, J=12.1), 5.31 (1H, s).

73d) 2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例73c)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-メチルブタン酸(0.20g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.36g, 96%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14-1.29 (6H, m), 1.43-1.45 (9H, m), 1.56-1.94 (5H, m), 2.61 (3H, s), 2.65-2.71 (1H, m), 3.08-3.13 (1H, m), 3.20-3.24 (3H, m), 4.23 (2H, s), 4.36 (1H, s), 4.69 (1H, d, J=8.9), 4.82 (1H, s), 5.55 (1H, d, J=8.9), 6.70 (1H, s)

73e) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例73d)で得た2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.36g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.28g, 71%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.23 (3H, s), 1.32-1.34 (3H, m), 1.52-1.93 (4H, m), 2.60-2.62 (3H, m), 2.65-2.76 (1H, m), 3.16-3.18 (1H, m), 3.22-3.27 (3H, m), 4.11-4.23 (2H, m), 4.30-4.80 (3H, m), 4.91-5.27 (1H, m), 6.41-6.48 (1H, m), 6.70-6.73 (1H, m), 7.18-7.30 (4H, m), 7.79-7.88 (1H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.25AcOEt · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 56.32; H, 6.42; N, 15.74

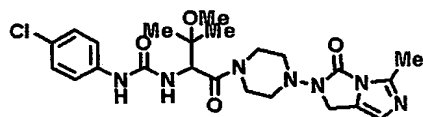
実測値(%): C, 56.20; H, 6.38; N, 15.90

【0128】

実施例74

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化97】



74a) 2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例73d)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-メトキシ-3-メチルブタン酸(0.42g)から実施例52a)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(0.77g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14-1.28 (6H, m), 1.44 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.08-3.29 (7H, m), 3.55-3.74 (2H, m), 3.86-4.03 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.66 (1H, d, J=8.8), 5.55 (1H, d, J=8.8), 6.70 (1H, t, J=1.7).

74b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例74a)で得た2-メトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.77g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.51g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.22 (3H, s), 1.33 (3H, s), 2.61 (3H, s), 3.10-3.19 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.25 (1H, t, J=7.4), 3.56-3.65 (1H, m), 3.68-3.81 (1H, m), 3.95-3.99 (2H, m), 4.41 (2H, s), 5.06 (1H, d, J=8.9), 6.51 (1H, d, J=8.9), 6.72 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=9.2), 7.26 (2H, d, J=9.2), 7.90 (1H, s).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 53.85; H, 6.09; N, 19.11

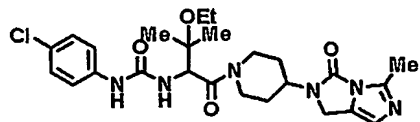
実測値(%): C, 53.80; H, 6.04; N, 18.80

【0129】

実施例75

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化 98】



75a) 4-(1-エトキシ-1-メチルエチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ヒドロキシ-1-メチルエチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.78g)とヨウ化エチル(0.48ml)から実施例73a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.26g, 30%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-1.20 (9H, m), 1.46-1.68 (15H, m), 3.36-3.46 (2H, m), 3.84-4.20 (3H, m).

75b) 2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例75a)で得た4-(1-エトキシ-1-メチルエチル)-2,2-ジメチル-1,3-オキサゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチル(0.26g)から実施例73b)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(0.21g, 93%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.16 (3H, t, J=6.4), 1.24 (3H, s), 1.30 (3H, s), 1.46 (9H, s), 3.40-3.54 (3H, m), 3.61-3.69 (1H, m), 3.98-4.03 (1H, m), 5.38 (1H, d, J=8.9).

75c) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エトキシ-3-メチルブタン酸

実施例75b)で得た2-エトキシ-1-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.21g)から実施例73c)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.17g, 78%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.21 (3H, s), 1.23 (3H, t, J=7.2), 1.33 (3H, s), 1.45 (9H, s), 3.52-3.62 (2H, m), 4.36 (1H, d, J=7.2), 5.33 (1H, d, J=6.8).

75d) 2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例75c)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エトキシ-3-メチルブタン酸(0.17g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.31g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.09-1.28 (9H, m), 1.43-1.45 (9H, m), 1.58-1.91 (5H, m), 2.61 (3H, s), 2.63-2.72 (1H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.34-3.51 (3H, m), 4.26 (2H, s), 4.34-4.44 (1H, m), 4.71 (1H, d, J=8.8), 4.80-4.85 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=8.8), 6.71 (1H, s).

75e) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例75d)で得た2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.31g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.21g, 60%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.11-1.28 (6H, m), 1.32-1.33 (3H, m), 1.49-1.91 (4H, m), 2.61-2.62 (3H, m), 2.69-2.77 (1H, m), 3.10-3.24 (1H, m), 3.35-3.58 (2H, m), 4.14-4.27 (3H, m), 4.50 (1H, t, J=11.7), 4.80 (1H, d, J=14.6), 5.09 (1H, d, J=8.8), 6.39-6.46 (1H, m), 6.71-6.74 (1H, m), 7.20 (2H, d, J=9.2), 7.26 (2H, d, J=9.2), 7.83 (1H, s).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.25AcOEt · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 56.98; H, 6.62; N, 15.23

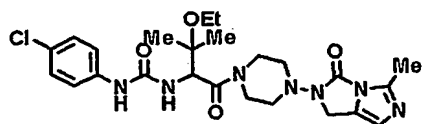
実測値(%): C, 57.17; H, 6.57; N, 15.51

## 【0130】

実施例76

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダ

ゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素  
【化99】



76a) 2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例75c)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-エトキシ-3-メチルブタン酸(0.21g)から実施例52a)と同様にして題記化合物を淡黄色油状物(0.36g, 94%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.13-1.28 (9H, m), 1.44 (9H, m), 2.61 (3H, s), 3.15-3.23 (4H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 3.70-3.88 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.68 (1H, d, J=8.6), 5.53 (1H, d, J=8.6), 6.72 (1H, s).

76b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例76a)で得た2-エトキシ-2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.36g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.19g, 48%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10 (3H, t, J=7.4), 1.14 (3H, s), 1.18 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.04-3.33 (4H, m), 3.40-3.72 (4H, m), 4.51 (2H, s), 4.85 (1H, d, J=8.6), 6.63 (1H, d, J=8.6), 6.68 (1H, s), 7.26 (2H, d, J=9.2), 7.40 (2H, d, J=9), 8.94 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub>として

計算値(%): C, 55.65; H, 6.23; N, 18.93

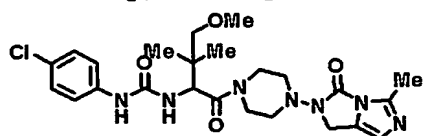
実測値(%): C, 55.39; H, 6.35; N, 18.70

【0131】

実施例77

N-(4-クロロフェニル)-N'-((3-メトキシ-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化100】



77a) 2-アミノ-4-メトキシ-3,3-ジメチルブタンニトリル

塩化アンモニウム(2.9g)およびシアン化カリウム(3.3g)を水(20ml)に溶解し、3-メトキシ-2,2-ジメチルプロパナール(F. Effenbergerら、Tetrahedron: Asymmetry, 6, 271-282 (1995); 5.7g)のアンモニア水(5ml)溶液を0℃で滴下し、室温で3日間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を希塩酸で希釈した。この水溶液をジエチルエーテルで洗浄し、1N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を淡黄色油状物(0.57g, 8%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03 (3H, s), 1.16 (3H, s), 3.28 (1H, d, J=9.2), 3.40 (3H, s), 3.64 (1H, d, J=9.2), 4.12 (1H, d, J=8.4), 4.23 (1H, d, J=8.4).

77b) 2-アミノ-4-メトキシ-3,3-ジメチルブタン酸

実施例77a)で得た2-アミノ-4-メトキシ-3,3-ジメチルブタンニトリル(0.57g)を6N塩酸(2.8ml)に溶解し、100℃で15時間かき混ぜた。室温に冷却し、トルエンを加えて水を共沸により除去した。残留物にジエチルエーテルを加えて固化し、析出した固体をろ取して題記化合物を無色粉末(0.65g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.18 (6H, s), 3.37 (1H, d, J=4.3), 3.40 (3H, s), 3.42 (1H, d, J=4.3), 4.55 (1H, s).

77c) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メトキシ-3,3-ジメチルブタン酸

実施例77b)で得た2-アミノ-4-メトキシ-3,3-ジメチルブタン酸(0.65g)をTHF(6ml)と水(6ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.8ml)および二炭酸ジ-tert-ブチル(1.0ml)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色油状物(1.0g, 97%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.04 (3H, s), 1.09 (3H, s), 1.53 (9H, s), 3.16 (1H, d, J=10.1), 3.37 (3H, s), 4.49 (1H, d, J=10.1), 5.52 (1H, d, J=9.6), 5.68 (1H, d, J=9.6).

77d) 3-メトキシ-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例77c)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-メトキシ-3,3-ジメチルブタン酸(0.26g)から実施例52a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.19g, 41%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94-1.13 (6H, m), 1.21-1.30 (2H, m), 1.44-1.47 (12H, m), 1.56-1.86 (3H, m), 2.61-2.70 (1H, m), 3.99-4.28 (3H, m), 4.48-4.52 (1H, m), 5.69-5.72 (1H, m), 6.70-6.71 (1H, m).

77e) N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-メトキシ-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例77d)で得た3-メトキシ-2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.30g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.03g, 9%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97-1.06 (6H, m), 1.44 (2H, s), 2.60 (3H, s), 3.01-3.25 (4H, m), 3.32-3.37 (4H, m), 3.63-3.96 (3H, m), 4.40 (2H, s), 5.05 (1H, d, J=9.4), 6.62 (1H, d, J=9.4), 6.72 (1H, s), 7.19-7.31 (4H, m), 7.75 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>4</sub> · 0.5AcOEt · 3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 50.69; H, 6.87; N, 15.91

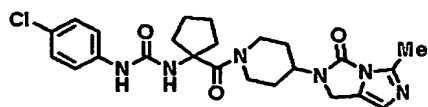
実測値(%): C, 50.41; H, 6.46; N, 15.64

【0132】

実施例78

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)シクロペンチル)尿素

【化101】



78a) 1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)シクロペンチルカルバミン酸 tert-ブチル

1-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロペンタンカルボン酸(0.23g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.43g, 99%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44 (9H, m), 1.60-1.91 (10H, m), 2.05-2.44 (6H, m), 2.61 (3H, s), 4.22 (2H, s), 4.46-4.78 (2H, m), 6.70 (1H, s).

78b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)シクロペンチル)尿素

実施例78a)で得た1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)シクロペンチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.43g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.10g, 21%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.44-1.87 (10H, m), 2.41-2.51 (6H, m), 2.62-3.01 (2H, m), 3.75-4.02 (3H, m), 4.42 (2H, s), 6.52 (1H, s), 7.25-7.46 (4H, m), 9.06 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.35CHCl<sub>3</sub> として

計算値(%): C, 53.68; H, 5.80; N, 15.43

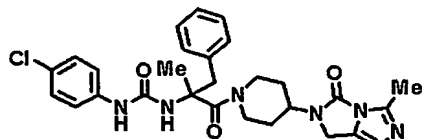
実測値(%): C, 53.36; H, 5.43; N, 15.67

【0133】

#### 実施例79

N-(1-ベンジル-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【化102】



79a) 1-ベンジル-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチル-3-フェニルプロパン酸(0.24g)から実施例50a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.34g, 84%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34-1.38 (2H, m), 1.49 (9H, s), 1.60-1.93 (5H, m), 2.61 (3H, s), 3.14-3.40 (4H, m), 4.23-4.26 (3H, m), 4.58-4.86 (3H, m), 6.70 (1H, s), 7.11-7.18 (2H, m), 7.33-7.35 (3H, m).

79b) N-(1-ベンジル-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例79a)で得た1-ベンジル-1-メチル-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.41g)から実施例51c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.03g, 7%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42 (3H, s), 1.46-1.71 (3H, m), 2.17 (2H, s), 2.53 (3H, s), 3.13-3.43 (3H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 4.03-4.16 (1H, m), 4.65-4.79 (2H, m), 5.71 (1H, s), 6.61 (1H, s), 7.05-7.07 (2H, m), 7.14-7.29 (7H, m), 7.43-7.49 (1H, m).

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.25AcOEt · 0.5H<sub>2</sub>O として

計算値(%): C, 61.53; H, 6.05; N, 14.85

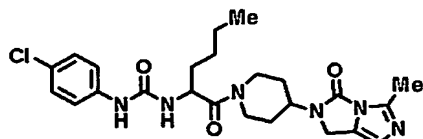
実測値(%): C, 61.78; H, 5.96; N, 14.93

【0134】

#### 実施例80

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチル)尿素

【化103】



80a) 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸

2-アミノヘキサン酸(2.5g)、トリエチルアミン(2.9g)のTHF-H<sub>2</sub>O溶液(50ml/50ml)に氷冷下、二炭酸 ジ-tert-ブチル(4.6g)を滴下した。10分後に反応混合物を室温に戻して15時間かき混ぜた。THFを減圧留去し、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を無色粉末(4.5g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.86-0.89 (3H, m), 1.23-1.52 (6H, m), 1.43 (9H, s), 3.15 (1H, m).

80b) 1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例80a)で得た2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ヘキサン酸(0.46g)、HOBt(0.46g)およびWSC(0.58g)のアセトニトリル溶液(20ml)に、5-メチル-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.6g)、DBU(0.6ml)およびトリエチルアミン(0.61ml)のアセトニトリル溶液(20ml)を加えて15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をジクロロメタンに溶解した。ジクロロメタン溶液を、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製して題記化合物を無色粉末(0.7g, 75%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.90 (3H, t, J=7.5), 1.33-1.95 (10H, m), 1.45 (9H, s), 2.61 (3H, s), 2.64-2.74 (1H, m), 3.15-3.26 (1H, m), 4.01-4.28 (2H, m), 4.26 (2H, s), 4.59-4.64 (1H, m), 4.74-4.80 (1H, m), 5.34 (1H, d, J=10.1), 6.72 (1H, s).

80c) N-(4-クロロフェニル)-N'-(1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチル)尿素

実施例80b)で得た1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)ペンチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.65g)に濃塩酸(5ml)を加えて、15分間かき混ぜた。反応溶液にエタノールを加えて減圧濃縮した。残留物とDBU(0.69g)をアセトニトリル(15ml)に溶解し、これにイソシアン酸4-クロロフェニル(0.25g)のアセトニトリル溶液(15ml)を滴下した。15時間反応した後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製した。生成物を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して題記化合物を無色粉末(0.37g, 51%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.89 (3H, t, J=6.0), 1.28-1.42 (4H, m), 1.60-2.01 (6H, m), 2.62 (3H, s), 2.70-2.83 (1H, m), 3.21-3.35 (1H, m), 4.17-4.30 (2H, s), 4.75-4.82 (1H, m), 4.89-4.96 (1H, m), 6.43-6.53 (1H, m), 6.73 (1H, s), 7.15 (2H, d, J=9.0), 7.22 (2H, d, J=9.0), 7.73-7.81 (1H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.65; H, 6.46; N, 17.10

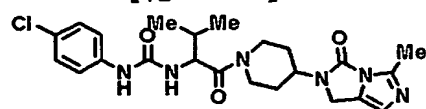
実測値(%): C, 58.69; H, 6.45; N, 17.09

【0135】

実施例81

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化104】



81a) 2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-バリン(0.29g)から実施例80b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.30g, 72%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (3H, t, J=6.6), 0.98 (3H, t, J=6.6), 1.45 (9H, s), 1.60-1.82 (1H, m), 1.88-2.00 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.62-2.70 (1H, m), 3.17-3.40 (1H, m), 4.06-4.20 (6H, m), 4.43-4.56 (1H, m), 4.70-4.84 (1H, m), 5.38 (1H, d, J=9.6), 6.71 (1H, s).

81b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例81a)で得た2-メチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.3g)から実施例80c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.19g, 58%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94-1.05 (6H, m), 1.80-2.04 (5H, m), 2.61 (3H, s), 2.72-2.80 (1H

, m), 3.19-3.31 (1H, m), 4.20-4.36 (4H, m), 4.74-4.85 (2H, m), 6.34 (1H, d, J=6.0), 6.72 (1H, s), 7.18-7.27 (4H, m), 7.61 (1H, d, J=6.0).

元素分析値  $C_{23}H_{29}ClN_6O_3 \cdot 0.25H_2O \cdot 0.25AcOEt$  として

計算値(%): C, 57.71; H, 6.36; N, 16.82

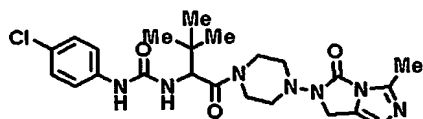
実測値(%): C, 57.72; H, 6.40; N, 16.76

【0136】

実施例82

N-(4-クロロフェニル)-N'-(2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化105】



82a) 2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-tert-ロイシン(0.23g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.37g, 85%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.15-3.27 (4H, m), 3.65-3.90 (4H, m), 4.43 (2H, s), 4.51 (1H, d, J=9.9), 5.33 (1H, d, J=9.9), 6.72 (1H, s).

82b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例82a)で得た2,2-ジメチル-1-((4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.32g)から実施例80c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.18g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 2.60 (3H, s), 3.10-3.30 (4H, m), 3.75-3.95 (4H, m), 4.42 (2H, s), 4.86 (1H, d, J=9.0), 6.05 (1H, d, J=9.0), 6.72 (1H, s), 7.24 (2H, d, J=9.0), 7.27 (2H, d, J=9.0).

元素分析値  $C_{23}H_{30}ClN_7O_3 \cdot 0.5AcOEt$  として

計算値(%): C, 56.44; H, 6.44; N, 18.43

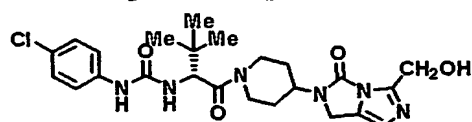
実測値(%): C, 56.40; H, 6.48; N, 18.22

【0137】

実施例83

N-(4-クロロフェニル)-N'-(1R)-1-((4-(5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

【化106】



83a) 1-ベンジル-N-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-ピペリジンアミン

1-ベンジル-4-ピペリジンアミン(3.4g)、イミダゾール-4-カルバルデヒド(1.4g)および酢酸(1.7ml)の1,2-ジクロロエタン溶液(100ml)にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.7g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え水層のpHを12程度に調節した後、クロロホルム(100ml)で抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して題記化合物を黄色油状物(3.4g)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36-1.53 (2H, m), 1.75-2.08 (6H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 2.66-2.86 (2H, m), 3.49 (2H, s), 4.31 (1H, brs), 6.86 (1H, s), 7.23-7.31 (5H, m), 7.51



(1H, s).

83b) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例83a)で得た1-ベンジル-N-((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-ピペリジニアミン(3.4g, 12mmol)のエタノール溶液(50ml)に二炭酸 ジ-tert-ブチル(6.3ml)を加え、室温で5時間かき混ぜた。ヒドラジン水和物(10ml)を加え、室温で18時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製して題記化合物を無色油状物(2.3g, 42%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42-1.61 (12H, m), 1.66-1.84 (2H, m), 1.93-2.04 (2H, m), 2.92 (2H, d, J=7.6), 3.47 (2H, s), 3.70 (1H, brs), 4.29 (2H, s), 6.86 (1H, s), 7.24-7.33 (5H, m), 7.49 (1H, s).

83c) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例83b)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)((1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.3g)のDMF(30ml)溶液に水素化ナトリウム(0.22g)を氷冷下で加え、室温で1時間かき混ぜた。続いて塩化2-(トリメチルシリル)エトキシメチル(1.3ml)を氷冷下で加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応液を酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル:ヘキサン=1:1)で精製して題記化合物を淡黄色油状物(4.9g, 24%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.05 (9H, s), 0.91 (2H, t, J=8.1), 1.47 (9H, s), 1.62-1.66 (2H, m), 1.84-1.90 (3H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.41-3.54 (4H, m), 4.35 (2H, s), 5.22 (2H, s), 6.90 (1H, brs), 7.24-7.43 (5H, m), 7.48 (1H, s).

83d) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)((2-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

n-ブチルリチウムのヘキサン溶液(1.5M, 5.7ml)をアルゴン雰囲気下、実施例83c)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)((1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(3.9g)のTHF溶液(50ml)に-40℃で滴下した。反応液を-40℃で15分かき混ぜた後、DMF(72ml)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製して題記化合物を淡黄色油状物(2.5g, 61%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.04 (9H, s), 0.90 (2H, t, J=8.2), 1.45 (9H, s), 1.63-1.77 (5H, m), 1.99-2.05 (2H, m), 2.91 (2H, d, J=11.1), 3.47 (2H, s), 3.53 (2H, t, J=8.2), 4.37 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.20-7.35 (5H, m), 9.74 (1H, s).

83e) (1-ベンジル-4-ピペリジニル)((2-(ヒドロキシメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル

実施例83d)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)((2-ホルミル-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(1.3g)のエタノール溶液(10ml)に水素化ホウ素ナトリウム(95mg)を0℃で加え、室温で1時間かき混ぜた。水(1ml)を加えた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色油状物(1.3g, 98%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : -0.05 (9H, s), 0.88 (2H, t, J=8.4), 1.43 (9H, s), 1.57-1.60 (2H, m), 1.75-1.76 (1H, m), 1.98-1.99 (2H, m), 2.87 (2H, d, J=12.0), 3.44-3.49 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.66 (2H, s), 5.26 (2H, s), 6.75 (1H, brs), 7.19-7.29 (5H, m).

83f) (4-((1-ベンジル-4-ピペリジニル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタ

## ノール

実施例83e)で得た(1-ベンジル-4-ピペリジニル)((2-(ヒドロキシメチル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.48g)をTFA:水=1:1の混合溶液(2ml)に溶解し、80℃で3時間かき混ぜた。室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去して題記化合物を黄色油状物(0.28g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48-1.55 (2H, m), 1.63-1.75 (2H, m), 1.87-2.02 (2H, m), 2.64-2.65 (1H, m), 2.84-2.88 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.74 (2H, s), 4.46 (2H, s), 5.42 (1H, brs), 6.76 (1H, s), 7.19-7.34 (5H, m).

83g) 1-ベンジル-N-((2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-ピペリジンアミン

実施例83f)で得た(4-(((1-ベンジル-4-ピペリジニル)アミノ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)メタノール(0.28g)およびトリエチルアミン(0.26ml)のジクロロメタン溶液(5ml)にtert-ブチルジメチルクロロシラン(0.17g)を加え、室温で、3時間かき混ぜた。反応液をクロロホルムおよび水で希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製して題記化合物を淡黄色油状物(0.20g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.10 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.41-1.44 (2H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.50-2.51 (1H, m), 2.82-2.86 (2H, m), 3.49 (2H, s), 3.75 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.81 (1H, s), 7.18-7.36 (5H, m).

83h) 2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例83g)で得た1-ベンジル-N-((2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-4-ピペリジンアミン(0.20g)およびDBU(0.14ml)の1,2-ジクロロエタン溶液(3ml)にN,N'-カルボニルジイミダゾール(94mg)を加え、60℃で30分かき混ぜた。室温まで冷却した後、反応液をクロロホルムおよび水で希釈した。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=5:1)で精製して題記化合物を淡黄色油状物(0.18g, 85%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.13 (6H, s), 0.91 (9H, s), 1.72-1.83 (4H, m), 2.08-2.17 (2H, m), 2.99 (2H, d, J=11.4), 3.52 (2H, s), 3.95-4.02 (1H, m), 4.30-4.31 (2H, m), 4.92 (2H, s), 6.79-6.80 (1H, m), 7.24-7.37 (5H, m).

83i) 5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例83h)で得た2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.18g)および10%パラジウム炭素(36mg)をメタノール(3ml)に懸濁させ、水素雰囲気下室温で18時間かき混ぜた。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物を無色固体(0.16g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 1.61-1.74 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.71-2.79 (2H, m), 3.20 (2H, d, J=11.7), 4.02-4.10 (1H, m), 4.32-4.33 (2H, m), 4.93 (2H, s), 6.80-6.81 (1H, m).

83j) (1R)-1-((4-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸ベンジル

Z-D-tert-ロイシン(P. S. Dragovichら, J. Med. Chem., 42, 1203 (1999); 0.25g)をアセトニトリル(10ml)に懸濁し、HOBt(0.17g)、WSC(0.21 mg)を順次加え、室温で20分かき混ぜた。この反応液に、実施例83i)で得た5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-(4-ピペリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.30

g) およびトリエチルアミン(0.18ml)のアセトニトリル(5ml)溶液を加えて、室温で15時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物に酢酸エチルと水を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:ヘキサン=1:1から酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色油状物(0.44g, 86%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 0.99 (9H, s), 1.59-1.71 (2H, m), 1.82-1.89 (2H, m), 2.62-2.65 (1H, m), 3.17-3.21 (1H, m), 4.16-4.31 (3H, m), 4.57-4.60 (1H, m), 4.78-4.87 (1H, m), 4.92 (2H, s), 5.08-5.11 (2H, m), 5.55-5.56 (1H, m), 6.81 (1H, s), 7.35-7.37 (5H, m).

83k) 2-(1-((2R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ピペリジニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例83j)で得た(1R)-1-((4-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸ベンジル(0.44g)および10%パラジウム炭素(44mg)をメタノール(10ml)に懸濁させ、水素雰囲気下室温で1時間かき混ぜた。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物を無色固体(0.33g, 96%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.14 (6H, s), 0.92 (9H, s), 0.97 (9H, s), 1.64-1.74 (2H, m), 1.93-1.94 (2H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 3.10-3.19 (1H, m), 3.57 (1H, d, J=13.5), 4.17-4.31 (4H, m), 4.90-4.92 (3H, m), 6.81 (1H, d, J=4.5).

83l) N-((1R)-1-((4-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例83k)で得た2-(1-((2R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ピペリジニル)-5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.33g)のアセトニトリル溶液にイソシアン酸4-クロロフェニル(0.11g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色固体(0.38g, 85%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.91 (9H, s), 1.03-1.07 (9H, m), 1.44-2.05 (4H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 4.03-4.26 (2H, m), 4.32-4.40 (2H, m), 4.80-4.93 (4H, m), 6.09-6.15 (1H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.20-7.28 (4H, m), 7.37-7.41 (1H, m).

83m) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5-(ヒドロキシメチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

実施例83l)で得たN-((1R)-1-((4-(5-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素(0.31g)を酢酸:水:THF = 4:1:1の溶液(6ml)に溶解し、60℃で4時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去した後、残留物に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製して題記化合物を無色固体(0.21g, 85%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03-1.06 (9H, s), 1.56-2.12 (4H, m), 2.64-2.76 (1H, m), 3.16-3.26 (1H, m), 4.14-4.23 (2H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 4.82-4.87 (4H, m), 5.95-6.07 (1H, m), 6.78-6.79 (1H, m), 7.18-7.34 (5H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.2Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 56.54; H, 6.50; N, 15.95

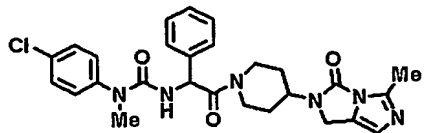
実測値(%): C, 56.31; H, 6.58; N, 15.69

【0138】

実施例84

N-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化107】



N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.36g)と4-クロロ-N-メチルアニリン(0.28g)のTHF(10ml)溶液を24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を水で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をアセトニトリル(10ml)に溶解し、ヨウ化メチル(0.50ml)を加えて室温で15時間、40℃で5時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をアセトニトリル(5ml)に溶解した後、実施例50b)で得た2-(1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.71g)およびDBU(0.61g)のアセトニトリル(5ml)溶液を加えて、反応混合物を室温で48時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1および酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製し、ジイソプロピルエーテルで固体化して題記化合物(52mg, 5%)を淡黄色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26-1.38 (2H, m), 1.78-1.91 (2H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.67-3.12 (2H, m), 3.23-3.25 (3H, m), 3.79-4.27 (4H, m), 4.72-4.76 (1H, m), 5.74-6.01 (1H, m), 6.65-6.72 (2H, m), 7.20-7.40 (9H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 1.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 59.56; H, 5.85; N, 15.44

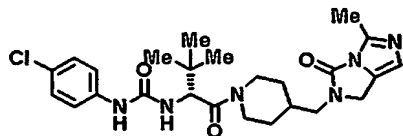
実測値(%): C, 59.76; H, 5.92; N, 15.38

【0139】

実施例85

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化108】



85a) 4-((5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-(アミノメチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(K. Itoら, Eur. J. Med. Chem., 34, 977 (1999); 3.7g)、2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(1.9g)および酢酸(1ml)の1,2-ジクロロエタン溶液(100ml)にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5.6g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え水層のpHを12程度に調節した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得た黄色油状物をジクロロメタン(100ml)に溶解し、その溶液にDBU(2.6ml)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(2.8g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水とクロロホルムで希釈し、有機層を分取した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=5:1)で精製して題記化合物を黄色油状物(3.5g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16-1.30 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.69 (2H, d, J=12.6), 1.83-1.91 (1H, m), 2.61 (3H, s), 2.70 (2H, t, J=11.9), 3.34 (2H, d, J=7.2), 4.08-4.15 (2H, m), 4.35 (2H, s), 6.69 (1H, s).

85b) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例85a)で得た4-((5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)メチル)-1-ピペリジニルカルボン酸 tert-ブチル(3.5g)に濃塩酸(10ml)を加えて10分間かき混ぜた。反応混合物にエタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残留物に再びエタノールを加え、溶媒を減圧留去した。残留物にイソプロピルアルコールを加え、沈殿物をろ取した。沈殿物をイソプロピルアルコール、ジエチルエーテルで順次洗浄し、減圧下で乾燥させることで、5-メチル-2-(4-ピペリジニル)メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩を無色固体(2.5g, 78%)として得た。

Boc-D-tert-ロイシン(0.69g)、HOBt(0.69g)およびWSC(0.86g)のアセトニトリル溶液(20ml)へ、前述の5-メチル-2-(4-ピペリジニルメチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.91g)、DBU(0.6ml)およびトリエチルアミン(0.61ml)のアセトニトリル溶液(20ml)を加えて15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をジクロロメタンに溶解した。ジクロロメタン溶液を、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製して題記化合物を無色粉末(1.2g, 66%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.29-3.44 (3H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.50-4.72 (2H, m), 5.35 (1H, J=9.0), 6.70 (1H, s).

85c) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例85a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.62g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶: 0.33g, 48%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02-1.05 (9H, m), 1.58-2.04 (4H, m), 2.60-2.62 (3H, m), 3.05-3.78 (4H, m), 4.18-4.36 (4H, m), 4.51-4.72 (1H, m), 4.83-5.00 (1H, m), 6.20 (1H, d, J=9.0), 6.69-6.73 (1H, m), 7.16-7.23 (4H, m), 7.60 (1H, s).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.5Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 59.23; H, 7.19; N, 15.36

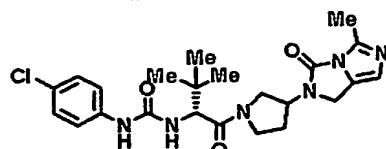
実測値(%): C, 59.11; H, 6.84; N, 15.60

【0140】

実施例86

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化109】



86a) 2-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

1-ベンジル-3-ピロリジンアミン(23g)から参考例1a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(31g, 80%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.81-1.89 (1H, m), 2.23-2.34 (2H, m), 2.51 (1H, dd, J=10.2, 6.9), 2.58 (3H, s), 2.78 (1H, dd, J=10.2, 2.4), 2.96-3.02 (1H, m), 3.54 (1H, d, J=12.8), 3.67 (1H, d, J=12.8), 4.41 (2H, s), 4.71-4.77 (1H, m), 6.68 (1H, t, J=1.5), 7.23-7.35 (5H, m).

86b) 5-メチル-2-(3-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-

## オン二塩酸塩

実施例86a)で得た2-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(31g)、ギ酸アンモニウム(40g)および10%パラジウム炭素(6.2g)をメタノール(300ml)に懸濁させ、2時間加熱還流した。室温にまで冷却した後、沈殿物をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル:クロロホルム=5:1の混合溶媒を加え、沈殿物をろ去した。ろ液に4N塩化水素酢酸エチル溶液(30ml)を加え、15分かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル:エタノール=5:1の混合溶媒を加え、室温で1時間かき混ぜ、沈殿物をろ取することで題記化合物を淡褐色固体(28g, 91%)として得た。

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.21-2.29 (2H, m), 2.76 (3H, s), 3.18-3.27 (1H, m), 3.33-3.47 (3H, m), 4.70-4.85 (3H, m), 7.55 (1H, s), 9.83 (1H, brs), 10.11 (1H, brs).

86c) (1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

5-メチル-2-(3-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(1.1g)から実施例19a)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.3g, 79%)として得た。

NMR (CD $_3$ OD)  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.08-2.37 (2H, m), 2.61 (3H, s), 3.49-3.68 (1H, m), 3.70-4.00 (1H, m), 4.11-4.85 (5H, m), 5.21 (1H, m), 6.62 (1H, s), 6.72 (1H, s).

86d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例86c)で得た (1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.70g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.40g, 50%)として得た。

NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.06 (9H, s), 2.05-2.38 (2H, m), 3.43-4.88 (8H, m), 5.95-6.05 (1H, m), 6.59-6.74 (1H, m), 7.17-7.26 (4H, m), 7.48-7.63 (1H, m).

元素分析値 C $_{23}$ H $_{29}$ ClN $_6$ O $_3$  · 0.5H $_2$ O · 0.5Et $_2$ Oとして

計算値(%): C, 57.85; H, 6.80; N, 16.19

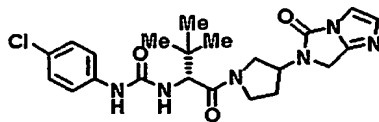
実測値(%): C, 58.18; H, 6.79; N, 16.32

【0141】

## 実施例87

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化110】



87a) 6-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-3-オン

1-ベンジル-3-ピロリジンアミン(14g)およびイミダゾール-2-カルバルデヒド(7.7g)から参考例1a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(2.7g, 12%)として得た。

NMR (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 1.79-1.90 (1H, m), 2.24-2.41 (2H, m), 2.45-2.51 (1H, m), 2.80 (1H, d, J=10.5), 3.02-3.09 (1H, m), 3.51 (1H, d, J=12.6), 3.70 (1H, d, J=12.6), 4.49 (2H, s), 4.79-4.86 (1H, m), 7.16 (1H, d, J=1.5), 7.22-7.35 (6H, m).

87b) 6-(3-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-3-オン

実施例87a)で得た6-(1-ベンジル-3-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-3-オン(2.7g)、ギ酸アンモニウム(1.8g)および10%パラジウム炭素(0.54g)をメタノール(100ml)に懸濁させ、2時間加熱還流した。室温まで冷却した後、沈殿物をセ

ライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル：クロロホルム=5:1の混合溶媒を加え、沈殿物をろ去した後、ろ液を再び濃縮し題記化合物を淡黄色固体(1.4g, 78%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.85-1.96 (1H, m), 2.18-2.30 (1H, m), 2.96-3.07 (2H, m), 3.15-3.28 (2H, m), 4.42 (1H, d, J=16.8), 4.49 (1H, d, J=16.8), 4.65-4.74 (1H, m), 7.19 (1H, d, J=1.2), 7.30 (1H, d, J=1.2).

87c) (1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例87b)で得た6-(3-ピロリジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-3-オン(0.65g)から実施例11a)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.3g, 93%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : major diastereomer 1.02 (9H, s), 1.45 (9H, s), 2.11-2.43 (2H, m), 3.44-4.60 (6H, m), 4.75-4.93 (1H, m), 5.18-5.24 (1H, m), 7.19 (1H, s), 7.31 (1H, s).

87d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例87c)で得た (1R)-2,2-ジメチル-1-((3-(3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピロリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.57g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(ジエチルエーテル-ジイソプロピルエーテルから再結晶: 0.46g, 71%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.94-1.04 (9H, m), 2.14-2.34 (2H, m), 2.35-4.68 (7H, m), 4.83-4.93 (1H, m), 6.07-6.16 (1H, m), 7.07-7.36 (4H, m), 7.76-7.96 (1H, m), 8.52 (1H, s).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>O · 0.25Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 57.32; H, 6.27; N, 17.44

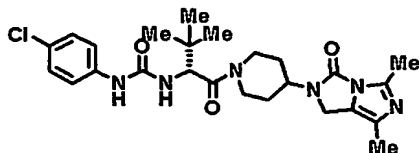
実測値(%): C, 57.40; H, 6.32; N, 17.18

【0142】

実施例88

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

【化111】



88a) 4-(((2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

N-(tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジニル)アミン(4.8g)、2,5-ジメチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(3.0g)および酢酸(1.7ml)を1,2-ジクロロエタン(50ml)に溶解し、氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(7.7g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、シリカゲルカラムで精製して淡黄色油状の題記化合物(8.0g, 定量的)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.27-1.40 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.85-1.90 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.66-2.80 (3H, m), 3.71 (2H, s), 4.00-4.18 (2H, m), 6.06 (2H, brs)

88b) 4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例88a)で得た4-(((2,5-ジメチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1-ピペ

リジンカルボン酸 tert-ブチル(8.0g)をジクロロメタン(100ml)に溶解し、DBU (3.6ml)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(3.9g)を加えた。反応液を15時間かき混ぜた後、反応液を炭酸カリウム水溶液に注ぎ込み、クロロホルムで抽出、抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去した後、残留物をシリカゲルカラムで精製して淡黄色油状の題記化合物(7.8g, 97%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.57-1.72 (2H, m), 1.77-1.92 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.77-2.88 (2H, m), 4.03-4.15 (2H, m), 4.20 (2H, s), 4.29 (1H, brs).

88c) (1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例88b)で得た4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(1.0g)から実施例85b)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.5g, 79%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98-1.02 (9H, m), 1.43-1.45 (9H, m), 1.57-2.06 (4H, m), 2.14 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.62-2.71 (1H, m), 3.13-3.26 (1H, m), 4.15-4.28 (4H, m), 4.52 (1H, d, J=10.5), 4.78-4.83 (1H, m), 5.31 (1H, d, J=10.5).

88d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

実施例88c)で得た(1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(1.4g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色固体(ジエチルエーテルから再結晶: 0.76g, 50%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.42-1.97 (4H, m), 2.11 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.61-2.74 (1H, m), 3.16-3.30 (1H, m), 3.94 (1H, d, J=15.5), 4.05 (1H, d, J=15.5), 4.13-4.22 (1H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.76-4.92 (2H, m), 6.26 (1H, d, J=9.3), 7.09-7.23 (4H, m), 7.55 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.25AcOEtとして

計算値(%): C, 58.69; H, 6.82; N, 15.80

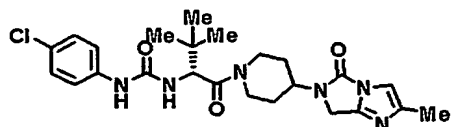
実測値(%): C, 58.61; H, 7.03; N, 15.85

【0143】

実施例89

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(6-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化112】



89a) 4-(((4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-メチルイミダゾール-2-カルバルデヒド(N. J. Curtisら、J. Org. Chem., 45, 4038 (1980); 3.4g)から実施例88a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(6.3g, 68%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.16-1.29 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.84 (2H, d), 2.22 (3H, s), 2.59-2.66 (1H, m), 2.76 (2H, t), 3.89 (2H, s), 4.00 (2H, brs), 6.63 (1H, s).

89b) 4-(6-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例89a)で得た4-(((4-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(2.4g)から実施例88b)と同様にして題記化合物(1.2g, 46%)を黄色油状物として得た。



NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.56-1.70 (2H, m), 1.85 (2H, d), 2.28 (3H, s), 2.82 (2H, t), 4.10-4.24 (3H, m), 4.27 (2H, s), 7.00 (1H, s).

89c) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(6-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例89b)で得た4-(6-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.30g)から実施例85b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.18g, 42%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.60-1.97 (4H, m), 2.28 (3H, s), 2.60-2.73 (1H, m), 3.11-3.24 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.25-4.35 (3H, m), 4.40-4.55 (1H, m), 4.78-4.86 (1H, m), 5.29-5.34 (1H, m), 7.01 (1H, s).

89d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(6-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例89c)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(6-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-a]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.17g)に40%塩化水素エタノール溶液(10ml)を加えて、1時間かき混ぜた。反応溶液を減圧濃縮し、残留物とトリエチルアミン(0.16ml)をアセトニトリル(15ml)に溶解し、これにイソシアン酸4-クロロフェニル(72mg)のアセトニトリル溶液(15ml)を滴下した。反応混合物を15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製した。生成物をジエチルエーテルから再結晶して題記化合物を無色粉末(0.17g, 53%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95-1.05 (9H, two s), 1.40-2.09 (2H, m), 2.29-2.32 (3H, two s), 2.58-2.72 (1H, m), 3.10-3.25 (1H, m), 4.11-4.48 (5H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 4.84-4.88 (1H, m), 5.70-6.05 (1H, m), 6.82-7.15 (2H, m), 7.15-7.35 (4H, m), 8.20 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 57.08; H, 6.59; N, 16.64

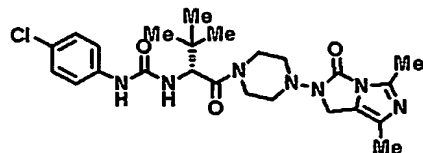
実測値(%): C, 56.96; H, 6.66; N, 16.42

【0144】

実施例90

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

【化113】



90a) 4-ベンジル-N-((1E)-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチレン)-1-ピペラジニアミン

2,5-ジメチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(3.0g)から参考例2a)と同様にして題記化合物を淡黄色液体(6.0g, 84%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.32 (3H, s), 2.62 (4H, t, J=4.8), 3.08 (3H, t, J=4.8), 3.55 (2H, s), 7.22-7.33 (5H, m), 7.48 (1H, s).

90b) 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例90a)で得た4-ベンジル-N-((1E)-(2,5-ジメチルイミダゾール-4-イル)メチレン)-1-ピペラジニアミン(6.0g)から参考例2b)および2c)と同様の反応を順次行い、題記化合物を黄色液体(2.7g, 40%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 2.52 (2H, t, J=5.0), 2.57 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=5.0), 3.12 (2H, t, J=5.0), 3.56 (2H, s), 3.62 (2H, t, J=5.0), 4.36 (2H, s), 7.20

-7.34 (5H, m).

90c) 5,7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例90b)で得た2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(2.7g)から参考例2d)と同様にして題記化合物を無色固体(1.2g, 62%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.57 (3H, s), 2.82-3.04 (4H, m), 3.10-3.15 (4H, m), 4.38 (2H, s).

90d) (1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例90c)で得た5,7-ジメチル-2-(1-ピペラジニル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(1.0g)とBoc-D-tert-ロイシン(0.98g)から実施例10a)と同様にして題記化合物を無色粉末(1.4g, 71%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.05 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.14-3.23 (4H, m), 3.70-3.84 (4H, m), 4.35 (2H, s), 4.51 (1H, d, J=9.0), 5.33 (1H, d, J=9.0).

90e) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

実施例90d)で得た(1R)-1-((4-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.70g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶: 0.50g, 64%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05 (9H, s), 2.14 (3H, s), 2.56 (3H, s), 3.01-3.24 (4H, m), 3.63-3.98 (4H, m), 4.28 (2H, s), 4.89 (1H, d, J=9.0), 6.23 (1H, d, J=9.0), 7.13-7.24 (4H, m), 7.65 (1H, s).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub>として

計算値(%): C, 57.42; H, 6.43; N, 19.53

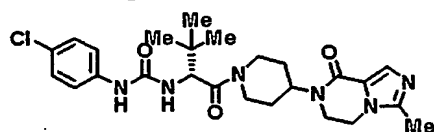
実測値(%): C, 57.12; H, 6.56; N, 19.42

【0145】

実施例91

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化114】



91a) 4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(15g)、2-アミノエタノール(14ml)、酢酸(6.6ml)の1,2-ジクロロエタン(300ml)溶液を室温で1時間かき混ぜた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(49g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応混合物に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え水層のpHを12程度に調節した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去することにより、題記化合物を無色油状物(18g, 89%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.17-1.37 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.88 (2H, m), 2.57-2.85 (5H, m), 3.66 (2H, m), 4.06 (2H, m).

91b) 4-((2-ヒドロキシエチル)((2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

2-メチルイミダゾール-4-カルボン酸(2.0g)をアセトニトリル(150ml)に懸濁し、HOBt(3.7g)、WSC(4.6g)を順次加えた後、室温で20分かき混ぜた。この反応液に、実施例91a)で

得た4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(4.7g)およびトリエチルアミン(8.0ml)のアセトニトリル(50ml)溶液を加えて室温で15時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物にクロロホルムと水を加えた。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=5:1)で精製して題記化合物を無色油状物(1.0g, 18%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.84 (4H, brs), 2.37 (2H, brs), 2.78 (2H, brs), 3.82 (4H, brs), 4.27 (3H, brs), 7.31 (1H, brs).

91c) 4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例91b)で得た4-((2-ヒドロキシエチル)((2-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)カルボニル)アミノ)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.94g)とトリエチルアミン(0.72ml)をTHF(30ml)に溶解し、メタンスルホン酸クロリド(0.24ml)を氷冷下で滴下した後、室温で3時間かき混ぜた。反応液にクロロホルムと水を加え、有機層を分取して無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=5:1)で精製して題記化合物を無色固体(0.39g, 44%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.52-1.72 (4H, s), 2.41 (3H, s), 2.85 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.04 (2H, m), 4.23 (2H, brs), 4.73-4.81 (1H, m), 7.62 (1H, s).

91d) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例91c)で得た4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.96g)から実施例85b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.82g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.99 (9H, s), 1.45 (9H, s), 1.56-1.83 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.70 (1H, dt, J=12.6, 3.3), 3.24 (1H, dt, J=12.6, 3.3), 3.53 (2H, t, J=6.0), 4.01 (2H, t, J=6.0), 4.20-4.26 (1H, m), 4.50-4.55 (1H, m), 4.78-4.87 (1H, m), 4.88-4.93 (1H, m), 5.30-5.36 (1H, m), 7.64 (1H, s).

91e) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例91d)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.82g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶: 0.59g, 64%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05-1.06 (9H, m), 1.60-2.00 (4H, m), 2.38-2.42 (3H, m), 2.73 (1H, t, J=12.9), 3.11-3.27 (3H, m), 3.78 (2H, t, J=5.7), 4.38-4.40 (1H, m), 4.75-4.87 (2H, m), 4.95 (1H, d, J=9.1), 6.25-6.45 (1H, m), 7.09-7.19 (4H, m), 7.58-7.64 (1H, m), 7.77-7.88 (1H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.25AcOEt · 0.75H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.20; H, 6.86; N, 15.66

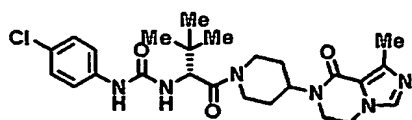
実測値(%): C, 58.08; H, 7.14; N, 15.61

【0146】

実施例92

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化115】



92a) 4-((2-ヒドロキシエチル)((5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

5-メチルイミダゾール-4-カルボン酸塩酸塩(G. Wellmanら、Synthesis, 356 (1984); 1.6g)をアセトニトリル(100ml)に懸濁し、HOBt(2.8g)、WSC(3.5g)を順次加え、室温で20分かき混ぜた(反応液A)。別のフラスコに実施例91a)で得た4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(3.0g)、N-トリメチルシリルアセトアミド(8.1g)およびトリエチルアミン(5.0ml)をアセトニトリル(50ml)に溶解し、室温で20分かき混ぜた(反応液B)。反応液Bを反応液Aに加え、室温で15時間かき混ぜた。アセトニトリルを減圧留去した後、残留物にクロロホルムと水を加えた。有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=5:1)で精製して題記化合物を無色油状物(2.0g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.84 (4H, brs), 2.27 (3H, s), 2.77 (2H, brs), 3.68 (2H, brs), 3.79-3.82 (2H, m), 4.20-4.33 (3H, m), 7.32 (1H, s).

92b) 4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例92a)で得た4-((2-ヒドロキシエチル)((5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)カルボニル)アミノ)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルから実施例91c)と同様にして題記化合物を無色固体(0.56g, 30%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.55-1.71 (4H, m), 2.54 (3H, s), 2.84 (2H, m), 3.55 (2H, m), 4.13 (2H, m), 4.22 (2H, brs), 4.74-4.83 (1H, m), 7.39 (1H, s).

92c) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例92b)で得た4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.65g)から実施例85b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.88g, 94%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.60-2.00 (4H, m), 2.50-2.70 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.00-3.10 (1H, m), 3.29-3.44 (3H, m), 4.11-4.18 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.50-4.72 (2H, m), 5.35 (1H, d, J=9.0), 6.70 (1H, s).

92d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例92c)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-8-オキソ-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,5-a]ピラジン-7(8H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.45g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶: 0.16g, 31%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.04-1.06 (9H, m), 1.61-1.88 (4H, m), 2.54-2.56 (3H, m), 2.68-2.74 (1H, m), 3.20-3.36 (2H, m), 3.61-3.75 (1H, m), 3.99-4.03 (2H, m), 4.16-4.41 (1H, m), 4.75-4.95 (3H, m), 5.99-6.17 (1H, m), 7.15-7.21 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.40-7.44 (1H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5AcOEtとして

計算値(%): C, 59.49; H, 6.84; N, 15.42

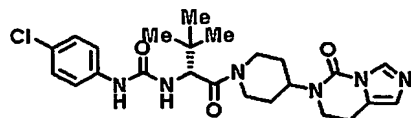
実測値(%): C, 59.12; H, 7.03; N, 15.29

【0147】

実施例93

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化 116】



93a) 4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-オキソ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(11g)、ヒスタミン二塩酸塩(10g)の1,2-ジクロロエタン溶液(300ml)にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(17g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え水層のpHを12程度に調節した後、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去した。得た黄色油状物をジクロロメタン(300ml)に溶解し、その溶液にDBU(13ml)およびN,N'-カルボニルジイミダゾール(7.6g)を加え、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を水とクロロホルムで希釈し、有機層を分取した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル:エタノール=5:1)で精製して題記化合物を無色油状物(13g, 77%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.49 (9H, s), 1.54-1.79 (4H, m), 2.78-2.99 (4H, m), 3.43 (2H, t, J=6.4), 4.26 (2H, d, J=12.4), 4.48-4.64 (1H, m), 6.81 (1H, d, J=1.1), 8.14 (1H, d, J=1.1).

93b) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例93a)で得た4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.98g)から実施例85b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.93g, 64%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98 (9H, s), 1.44 (9H, s), 1.58-1.90 (4H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.94-2.98 (1H, m), 3.18-3.26 (1H, m), 3.35-3.45 (2H, t, J=7.5), 4.18-4.30 (1H, m), 4.53 (1H, d, J=9.0), 4.64-4.83 (2H, m), 5.32 (1H, d, J=9.0), 6.80 (1H, s), 8.14 (1H, s).

93c) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例93b)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(5-オキソ-7,8-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]ピリミジン-6(5H)-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.41g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶: 0.24g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.04-1.14 (9H, m), 1.73-1.95 (4H, m), 2.68-2.76 (1H, m), 2.81-3.01 (2H, m), 3.13-3.45 (3H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.53-4.72 (1H, m), 4.75-4.92 (2H, m), 6.15-6.28 (1H, m), 6.81-6.84 (1H, m), 7.14-7.21 (4H, m), 7.56 (1H, s), 8.13-8.16 (1H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.12; H, 6.50; N, 16.94

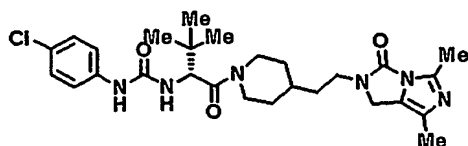
実測値(%): C, 58.36; H, 6.70; N, 16.62

## 【0148】

実施例94

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

## 【化 117】



94a) 2-(2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エタンアミン(2.2g)、2,5-ジメチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(1.2g)および酢酸(0.3ml)の1,2-ジクロロエタン(25ml)溶液へ氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.1g)を加えた。反応混合物を室温で2日間かき混ぜた後、反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をTHF(50ml)に溶解した。その溶液へN,N'-カルボニルジイミダゾール(1.6g)とDBU(1.6ml)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物をクロロホルムに溶解した後、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル-メタノール10/1)で精製した。生成物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して題記化合物を無色粉末(1.3g, 32%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26-1.35 (2H, m), 1.53-1.59 (2H, m), 1.67-1.74 (2H, m), 1.88-1.97 (1H, m), 1.97 (2H, t, J=10.5), 2.15 (3H, s), 2.56 (3H, s), 2.84-2.90 (2H, m), 3.44-3.49 (2H, m), 3.48 (2H, s), 4.21 (2H, s), 7.20-7.30 (5H, m).

94b) 5,7-ジメチル-2-(2-(4-ピペリジニル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例 94a)で得た2-(2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(1.1g)と10%パラジウム炭素(0.22g)およびギ酸アンモニウム(2.0g)をメタノール(30ml)に加え、室温で2日間かき混ぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルムに溶解し、沈殿物をろ去し、ろ液を減圧濃縮して、題記化合物を無色粉末(0.8g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.55-1.80 (5H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.16 (1H, s), 2.57 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.40 (2H, m), 3.50 (2H, t, J=6.0), 4.24 (2H, s).

94c) (1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例 94b)で得た5,7-ジメチル-2-(2-(4-ピペリジニル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.42g)とBoc-D-tert-ロイシン(0.60g)から実施例11a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.64g, 75%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96-0.99 (9H, m), 1.10-1.55 (2H, m), 1.42-1.43 (9H, two s), 1.53-1.60 (3H, m), 1.78-1.88 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.52-2.63 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.98-3.14 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.24 (2H, s), 4.50-4.55 (1H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 5.33-5.38 (1H, m).

94d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

実施例94c)で得た(1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.60g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶: 0.50g, 75%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02-1.05 (9H, m), 1.23-1.32 (2H, m), 1.48-1.87 (5H, m), 2.15 (3H, s), 2.53-2.65 (1H, m), 2.56 (3H, s), 3.03-3.17 (1H, m), 3.44-3.55 (2H, m), 4.18-4.25 (1H, m), 4.57-4.67 (1H, m), 4.90 (1H, t, J=9.3), 6.23 (1H, t, J=9.3), 7.15-7.31 (4H, m), 7.55-7.60 (1H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.1H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 61.09; H, 7.06; N, 15.83

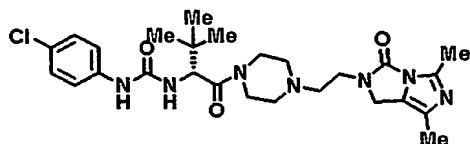
実測値(%): C, 60.97; H, 7.02; N, 15.78

【0149】

#### 実施例95

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

【化118】



#### 95a) (4-ベンジル-1-ピペラジニル)アセトニトリル

1-ベンジルピペラジン(18g)と炭酸ナトリウム(8.3g)のアセトン懸濁液(50ml)に、クロロアセトニトリル(12g)を氷冷下に加え、室温で2時間かき混ぜた。反応液を減圧濃縮し、残留物に水とジエチルエーテルを加えて有機層を分取した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を淡黄色液体(17g, 80%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.51 (4H, s), 2.62 (4H, t, J=4.8), 3.50 (2H, s), 3.52 (2H, s), 7.23-7.33 (5H, m).

#### 95b) 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エタンアミン

水素化アルミニウムリチウム(5.0g)の無水THF懸濁液(150ml)に、実施例 95a)で得た(4-ベンジル-1-ピペラジニル)アセトニトリル(11g)の無水THF溶液(50ml)を氷冷下加えた。反応液を3時間還流した後、反応液に硫酸ナトリウム十水和物(420g)を氷冷下で加えて15時間かき混ぜた。反応溶液をTHFで希釈した後、デカンテーションにより得た沈殿物を除去し、溶媒を減圧留去して題記化合物を淡黄色液体(10g, 95%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.41 (2H, t, J=6.0), 2.44-2.60 (8H, m), 2.78 (2H, J=6.0), 3.51 (2H, s), 7.24-7.35 (5H, m).

#### 95c) 2-(2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エチル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例95b)で得た 2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エタンアミン(4.4g)から実施例94a)と同様にして題記化合物を淡黄色液体(2.4g, 34%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.48-2.58 (8H, m), 2.56 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6.0), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, t, J=6.0), 4.34 (2H, s), 7.20-7.35 (5H, m).

#### 95d) 5,7-ジメチル-2-(2-(1-ピペラジニル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例95c)で得た 2-(2-(4-ベンジル-1-ピペラジニル)エチル)-5,7-ジメチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.88g)から実施例94b)と同様にして題記化合物を淡黄色液体(0.65g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.50-2.55 (4H, m), 2.57 (3H, s), 2.60 (2H, t, J=6.3), 2.92 (4H, t, J=4.8), 3.56 (2H, t, J=6.3), 4.36 (2H, s).

#### 95e) (1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

実施例95d)で得た5,7-ジメチル-2-(2-(1-ピペラジニル)エチル)-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.60g)から実施例11a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.68g, 63%)として得た。

NMR (CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 0.97 (9H, s), 1.44 (9H, s), 2.12 (3H, s), 2.42-2.55 (4H, m), 2.48 (3H, s), 2.63 (2H, t, J=6.0), 3.40-3.55 (2H, m), 3.61 (2H, J=6.0), 3.70-3.85 (2H, m), 4.43 (2H, s), 4.49 (1H, s).

95f) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

実施例95e)で得た (1R)-1-((4-(2-(5,7-ジメチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.58g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(酢酸エチル-ヘキサン-ジエチルエーテルから再結晶: 0.23g, 36%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02 (9H, s), 2.15 (3H, s), 2.38-2.55 (4H, m), 2.56 (3H, s), 2.59 (2H, t, J=6.0), 3.47-3.61 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.0), 3.72-3.82 (2H, m), 4.31 (2H, s), 4.84 (1H, d, J=6.3), 6.02 (1H, d, J=6.3), 7.16-7.22 (4H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O · 0.4Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.66; H, 7.24; N, 17.35

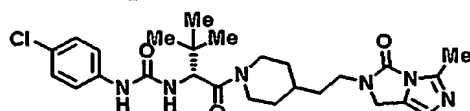
実測値(%): C, 58.89; H, 7.38; N, 17.38

【0150】

実施例96

1-(4-クロロフェニル)-3-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化119】



96a) 2-(2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル)-5-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エタンアミン(5.5g)、2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(2.8g)および酢酸(1.7ml)の1,2-ジクロロエタン(50ml)懸濁液へ氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.1g)を加えた。反応混合物を室温にもどし、15時間かき混ぜた後、反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をTHF(50ml)に溶解した。その溶液へN,N'-カルボニルジイミダゾール(4.5g)とDBU(4.2g)を加え、室温で3時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した後、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色油状物(4.0g, 48%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.26-1.41 (2H, m), 1.50-1.81 (5H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.61 (3H, s), 2.85-2.91 (2H, m), 3.45-3.53 (4H, m), 4.30 (2H, s), 6.69 (1H, m), 7.23-7.32 (5H, m).

96b) 5-メチル-2-(2-(4-ピペリジニル)エチル)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例 96a)で得た2-(2-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)エチル)-5-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(4.0g)と10%パラジウム炭素(0.8g)をメタノール(100ml)に加え、水素雰囲気下室温で2日間かき混ぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール=20/1)で精製した。生成物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して題記化合物(1.4g, 48%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12-1.77 (7H, m), 2.53-2.66 (5H, m), 3.04-3.10 (2H, m), 3.51 (2H, t, J=7.4), 4.31 (2H, s), 6.70 (1H, m).

96c) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチルエステル

Boc-D-tert-ロイシン(0.69g)の塩化メチレン(15ml)溶液へ氷冷下HOBt(0.61g)、WSC(0.86g)およびトリエチルアミン(0.84ml)を加えた。反応混合物を0℃で2.5時間かき混ぜた後、実施例96b)で得た5-メチル-2-(2-(4-ピペリジニル)エチル)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]



-c]イミダゾール-3-オン(0.74g)を加え、室温でさらに15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール=20/1)で精製して題記化合物を無色粉末(0.95g, 69%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96-0.99 (9H, m), 1.10-1.34 (2H, m), 1.42-1.43 (9H, m), 1.56-1.60 (3H, m), 1.75-1.92 (2H, m), 2.51-2.66 (4H, m), 2.97-3.16 (1H, m), 3.48-3.54 (2H, t, J=5.9), 4.08-4.18 (1H, m), 4.31 (2H, s), 4.50-4.72 (2H, m), 5.33-5.37 (1H, m), 6.70 (1H, m).

96d) 1-(4-クロロフェニル)-3-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素  
実施例96c)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチルエステル(0.95g)のトルエン(10ml)-トリフルオロ酢酸(10ml)溶液を室温で1.5時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物を水に溶解し、炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。

得られたアミンの半分量をTHF(20ml)に溶解し、イソシアン酸4-クロロフェニル(0.15g)を加え、室温で2日間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール=20/1)で精製した。生成物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して題記化合物(0.40g, 75%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02-1.05 (9H, m), 1.12-1.30 (2H, m), 1.45-1.93 (5H, m), 2.60 (4H, m), 3.10-3.20 (1H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 4.18-4.32 (3H, m), 4.54-4.70 (1H, m), 4.86-4.93 (1H, m), 6.05-6.15 (1H, m), 6.70 (1H, m), 7.15-7.34 (5H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.2AcOEtとして

計算値(%): C, 60.32; H, 7.10; N, 15.79

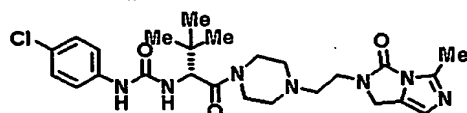
実測値(%): C, 60.13; H, 7.86; N, 15.55

【0151】

実施例97

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化120】



97a) 2-(1-ベンジル-4-ピペラジニル)エタンアミン三塩酸塩

1-ベンジルピペラジン(4.4g)、N-(2-オキソエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(3.8g)および酢酸(1.7ml)の1,2-ジクロロエタン(50ml)溶液へ氷冷下、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(8.1g)を加えた。反応混合物を室温で2日間かき混ぜた後、反応液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をメタノール(50ml)に溶解し、4N塩化水素エタノール溶液(40ml)を加え、室温で5時間かき混ぜた。析出物をろ取、ジエチルエーテルとヘキサンで洗浄して題記化合物(5.0g, 61%)を得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 2.6-3.7 (12H, m), 4.35-4.40 (2H, m), 7.47 (3H, m), 7.67 (2H, m), 8.33 (3H, NH<sub>3</sub>).

97b) 2-(2-(1-ベンジル-4-ピペラジニル)エチル)-5-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例97a)で得た2-(1-ベンジル-4-ピペラジニル)エタンアミン三塩酸塩(2.5g)、2-メチルイミダゾール-4-カルバルデヒド(0.84g)および酢酸(0.5ml)の1,2-ジクロロエタン(50ml)懸濁液を室温で40分かき混ぜた後、氷冷下でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.4g)を加えた。反応混合物を室温にもどし、2日間かき混ぜた後、反応液を炭酸カリ

ウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をTHF(60ml)に溶解した。その溶液へN,N'-カルボニルジイミダゾール(1.4g)とDBU(1.3g)を加え、室温で4日間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した後、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色油状物(0.22g, 8.5%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.28-2.73 (15H, m), 3.43-3.65 (6H, m), 4.44 (2H, s), 6.68 (1H, m), 7.28-7.32 (5H, m).

97c) 5-メチル-2-(2-(1-ピペラジニル)エチル)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン

実施例97b)で得た2-(2-(1-ベンジル-4-ピペラジニル)エチル)-5-メチル-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.22g)、1N塩酸(1ml)および10%パラジウム炭素(74mg)をメタノール(10ml)に加え、水素雰囲気下室温で3日間かき混ぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を少量の水に溶解し、炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物(0.10g, 63%)を得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.4-3.0 (13H, m), 3.57 (2H, t, J=6), 4.45 (2H, s), 6.68 (1H, s).

97d) (1R)-2,2-ジメチル-1-(4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-tert-ロイシン(93mg)の塩化メチレン(2ml)溶液へ氷冷下HOBt(81mg)、WSC(114mg)およびトリエチルアミン(0.11ml)を加えた。反応混合物を0℃で30分かき混ぜた後、実施例97c)で得た5-メチル-2-(2-(1-ピペラジニル)エチル)-1,2-ジヒドロイミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン(0.10g)の塩化メチレン(3ml)溶液を加え、室温でさらに15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール=30/1)で精製して題記化合物を無色油状物(0.15g, 79%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.4-2.7 (9H, m), 3.40-3.85 (6H, m), 4.43 (2H, s), 4.49 (1H, d, J=10.2), 5.25-5.40 (1H, br), 6.69 (1H, s).

97e) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例97d)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-(4-(2-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2-イル)エチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.15g)の塩化メチレン(1.5ml)-トリフルオロ酢酸(1.5ml)溶液を室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物をTHF(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml)とイソシアン酸4-クロロフェニル(0.10g)を加え、室温で1.5時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/メタノール=30/1)で精製して題記化合物を無色粉末(54mg, 32%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 2.32-2.66 (9H, m), 3.40-3.68 (4H, m), 3.70-3.86 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.85 (1H, d, J=9.6), 6.15 (1H, d, J=9.6), 7.20 (4H, m), 7.49 (1H, s).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.4AcOEt · 0.3H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 57.39; H, 6.84; N, 17.61

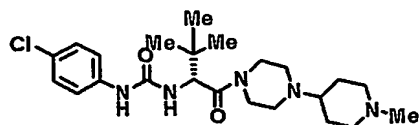
実測値(%): C, 57.24; H, 7.02; N, 17.74

【0152】

実施例98

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化121】



98a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-tert-ロイシン(0.46g)およびHOBt(0.46g)のアセトニトリル溶液(20ml)溶液へWSC(0.58g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、1-(1-メチル-4-ピペリジニル)ピペラジン(0.70g)およびトリエチルアミン(0.61g)を加え、反応混合物を室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解した。酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を無色油状物(0.80g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (9H, m), 1.43 (9H, s), 1.58-1.64 (2H, m), 1.89-1.97 (2H, m), 2.23-2.26 (3H, m), 2.32-2.58 (5H, m), 2.88-2.92 (2H, m), 3.20-3.29 (2H, m), 3.45-3.58 (2H, m), 3.67-3.83 (2H, m), 4.49-4.52 (1H, m), 5.34-5.37 (1H, m).

98b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例98a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.70g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.44g, 55%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.50-1.58 (3H, m), 1.87-1.95 (2H, m), 2.05-2.25 (5H, m), 2.43-2.63 (4H, m), 2.86-2.90 (2H, m), 3.45-3.60 (2H, m), 3.78-3.82 (2H, m), 4.88 (1H, d, J=9.1), 6.16 (1H, d, J=9.1), 7.16-7.36 (5H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>36</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 1.2H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.57; H, 8.21; N, 14.85

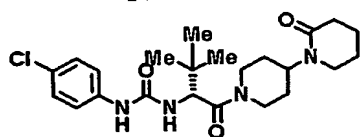
実測値(%): C, 58.42; H, 8.29; N, 14.76

## 【0153】

## 実施例99

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((2-オキソ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化122】



99a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((2-オキソ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

1,4'-ビピペリジン-2-オン塩酸塩(特表2001524466; 0.22g)から実施例98a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.33g, 83%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96-1.00 (9H, m), 1.42-1.43 (9H, m), 1.53-1.79 (8H, m), 2.41-2.43 (2H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 3.12-3.19 (3H, m), 4.17-4.21 (1H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 4.72-4.83 (2H, m), 5.32-5.36 (1H, m).

99b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((2-オキソ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例99a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((2-オキソ-1,4'-ビピペリジン-1'-イル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.32g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.22g, 61%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01-1.05 (9H, m), 1.50-1.76 (7H, m), 2.39-2.43 (2H, m), 2.64-2.72 (1H, m), 2.99-3.23 (3H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 4.73-4.89 (3H, m), 5.93-6.03 (

1H, m), 7.11-7.61 (6H, m).

元素分析値  $C_{23}H_{33}ClN_4O_3 \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C, 60.32; H, 7.48; N, 12.23

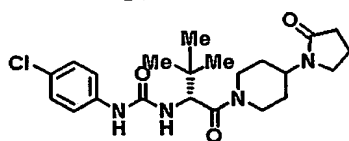
実測値(%): C, 60.45; H, 7.54; N, 12.03

【0154】

実施例100

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化123】



100a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(4-ピペリジニル)-2-ピロリジノン(特表平08502511; 0.17g)から実施例98a)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.43g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97-1.00 (9H, m), 1.42-1.44 (9H, m), 1.67-1.80 (4H, m), 1.98-2.03 (2H, m), 2.37-2.44 (2H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 3.09-3.17 (1H, m), 3.26-3.34 (2H, m), 4.20-4.27 (2H, m), 4.51-4.55 (1H, m), 4.74-4.78 (1H, m), 5.33-5.36 (1H, m).

98b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例98a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.38g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.43g, 99%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02-1.05 (9H, m), 1.46-2.00 (6H, m), 2.35-2.45 (2H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 3.12-3.36 (3H, m), 4.16-4.32 (2H, m), 4.73-4.89 (2H, m), 6.06-6.14 (1H, m), 7.16-7.38 (5H, m).

元素分析値  $C_{22}H_{31}ClN_4O_3 \cdot H_2O$ として

計算値(%): C, 58.33; H, 7.34; N, 12.37

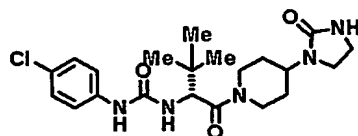
実測値(%): C, 58.61; H, 7.42; N, 12.05

【0155】

実施例101

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化124】



101a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

1-(4-ピペリジニル)-2-イミダゾリジノン(特表昭57081483; 0.12g)から実施例98a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.29g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97-1.00 (9H, m), 1.42-1.43 (9H, m), 1.51-1.81 (4H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 3.12-3.17 (1H, m), 3.35-3.45 (4H, m), 3.96-4.04 (1H, m), 4.18-4.22 (1H, m), 4.52-4.55 (2H, m), 4.73-4.78 (1H, m), 5.34-5.37 (1H, m).

101b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例101a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.26g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(0.23g, 78%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02-1.05 (9H, m), 1.45-1.85 (4H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.14-3.43 (5H, m), 3.98-3.99 (1H, m), 4.29-4.34 (1H, m), 4.74-4.78 (1H, m), 4.87-4.90 (1H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 6.32-6.39 (1H, m), 7.16-7.26 (4H, m), 7.51 (1H, s).

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0.6H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 56.46; H, 7.04; N, 15.68

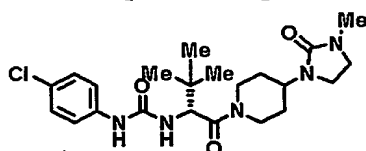
実測値(%): C, 56.25; H, 7.22; N, 15.43

【0156】

実施例102

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化125】



102a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

3-メチル-1-(4-ピペリジニル)-2-イミダゾリジノン(Eur. Pat. Appl. EP485; 0.37g)から実施例98a)と同様にして題記化合物を無色油状物(0.47g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96-1.00 (9H, m), 1.42-1.43 (9H, m), 1.47-1.83 (5H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 2.78 (3H, s), 3.12-3.30 (4H, m), 3.94-4.16 (2H, m), 4.52-4.55 (1H, m), 4.71-4.76 (1H, m), 5.33-5.36 (1H, m).

102b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例102a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-メチル-2-オキソ-1-イミダゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.46g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を淡黄色粉末(0.52g, 99%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02-1.05 (9H, m), 1.38-1.85 (4H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 2.77-2.79 (3H, m), 3.14-3.31 (5H, m), 3.94-3.99 (1H, m), 4.26-4.31 (1H, m), 4.72-4.77 (1H, m), 4.86-4.91 (1H, m), 6.07-6.16 (1H, m), 7.16-7.37 (5H, m).

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · H<sub>2</sub>O · 0.1AcOEtとして

計算値(%): C, 56.43; H, 7.36; N, 14.69

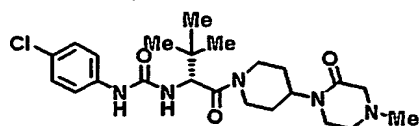
実測値(%): C, 56.64; H, 7.31; N, 14.55

【0157】

実施例103

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(4-メチル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化126】



103a) 3-オキソ-4-(4-ピペリジニル)-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ベンジル-4-ピペリジニル)-3-オキソ-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル(特表2002533451; 1.4g)をエタノール(30ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水; 0.12g)を加えて水素雰囲気下室温で16時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物を緑色油状物(0.95g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 1.57-1.65 (3H, m), 2.08 (1H, m), 2.69-2.78 (2H, m), 3.12-3.16 (2H, m), 3.27-3.31 (2H, m), 3.58-3.62 (2H, m), 4.08 (2H, s), 4.54-4.61 (1H, m), 4.83 (1H, br).

103b) 4-((2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)-3-オキソ-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル

Z-D-tert-ロイシン(0.64g)およびHOBt(0.55g)のアセトニトリル溶液(20ml)溶液へWSC(0.69g)を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、実施例103a)で得た3-オキソ-4-(4-ピペリジニル)-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル(0.68g)およびトリエチルアミン(0.73g)を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去した。残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色油状物(1.3g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.98-1.01 (9H, m), 1.47 (9H, s), 1.56-1.78 (4H, m), 2.59-2.68 (1H, m), 3.12-3.22 (3H, m), 3.53-3.62 (2H, m), 4.09-4.23 (3H, m), 4.56-4.59 (1H, m), 4.71-4.75 (2H, m), 5.09-5.10 (2H, m), 5.55-5.60 (1H, m), 7.35-7.37 (5H, m).

103c) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(4-メチル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸ベンジル

実施例103b)で得た4-((2R)-2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)-3-オキソ-1-ピペラジニルカルボン酸 tert-ブチル(0.23g)のトリフルオロ酢酸(2ml)およびジクロロメタン(2ml)溶液を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で塩基性にした後、ジクロロメタンで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を1,2-ジクロロエタン(20ml)およびメタノール(1ml)に溶解し、ホルマリン(0.50ml)および酢酸(25mg)を加えて室温で1時間かき混ぜた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.22g)を加えて室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を炭酸カリウム水溶液で塩基性にした後、有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を無色油状物(0.19g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97-1.01 (9H, m), 1.61-1.67 (5H, m), 2.32 (3H, s), 2.59-2.65 (3H, m), 3.12-3.20 (4H, m), 4.16-4.23 (1H, m), 4.57-5.14 (5H, m), 5.56-5.62 (1H, m), 7.31-7.35 (5H, m).

103d) 1-(1-((2R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)-4-メチルピペラジン-2-オン

実施例103c)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(4-メチル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸ベンジル(0.18g)をエタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50%含水; 20mg)を加えて水素雰囲気下室温で2時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮して題記化合物を無色油状物(0.12g, 91%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.96-1.00 (9H, m), 1.47-1.70 (7H, m), 2.33 (3H, s), 2.63-2.64 (3H, m), 3.13-3.21 (5H, m), 4.11-4.15 (1H, m), 4.71-4.81 (2H, m).

103e) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(4-メチル-2-オキソ-1-ピペラジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例103d)で得た1-(1-((2R)-2-アミノ-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)-4-メチルピペラジン-2-オン(0.12g)のアセトニトリル(5ml)溶液にイソシアン酸4-クロロフェニル(57mg)を加えて室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色粉末(46mg, 27%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01-1.05 (9H, m), 1.63-1.76 (4H, m), 2.30-2.33 (3H, m), 2.52-2.66 (3H, m), 3.03-3.23 (5H, m), 4.27-4.33 (1H, m), 4.74-4.89 (3H, m), 5.98-6.09 (1H, m), 7.15-7.30 (5H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O · 0.4AcOEtとして

計算値(%): C, 58.55; H, 7.55; N, 13.88

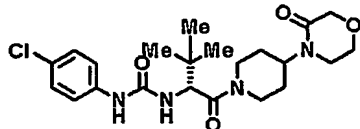
実測値(%): C, 58.73; H, 7.78; N, 13.66

【0158】

実施例104

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-オキシ-4-モルホリニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化127】



104a) 4-(3-オキシ-4-モルホリニル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例91a)で得た4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(2.4g)およびトリエチルアミン(1.0g)をTHF(70ml)に溶解し、0℃に冷却しながら塩化クロロアセチル(0.72ml)を滴下して0℃で2時間かき混ぜた。水素化ナトリウム(60%; 1.0g)およびDMF(30ml)を反応混合物に加えて80℃で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えてから酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1から酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色油状物(0.51g, 18%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 1.58-1.67 (4H, m), 2.77-2.85 (2H, m), 3.26 (2H, t, J=5.1), 3.88 (2H, t, J=5.1), 4.19 (2H, s), 4.22 (2H, br), 4.60-4.68 (2H, m).

104b) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-オキシ-4-モルホリニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸ベンジル

実施例104a)で得た4-(3-オキシ-4-モルホリニル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.28g)をトリフルオロ酢酸(2ml)およびジクロロメタン(2ml)に溶解し、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をアセトニトリル(3ml)に溶解した。この溶液をZ-D-tert-ロイシン(0.27g)、HOBt(0.23g)、トリエチルアミン(0.51g)およびWSC(0.29g)のアセトニトリル(10ml)溶液に加え、反応混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を無色油状物(0.39g, 90%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98-1.01 (9H, m), 1.54-1.76 (4H, m), 2.61-2.69 (1H, m), 3.15-3.25 (3H, m), 3.82-3.90 (2H, m), 4.19-4.24 (3H, m), 4.57-4.60 (1H, m), 4.71-4.81 (2H, m), 5.08-5.10 (2H, m), 5.58-5.61 (1H, m), 7.35-7.36 (5H, m).

104c) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-オキシ-4-モルホリニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例104b)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(3-オキシ-4-モルホリニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸ベンジル(0.38g)をエタノール(10ml)に溶解し、10%パラジウム炭素(50mg)を加えて水素雰囲気下室温で2時間かき混ぜた。反応混合物をろ過し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をアセトニトリル(10ml)に溶解し、イソシアン酸4-クロロフェニル(0.14g)を加えて室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=10/1)で精製して題記化合物を無色粉末(0.37g, 93%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.03-1.05 (9H, m), 1.45-1.81 (4H, m), 2.60-2.73 (1H, m), 3.05-3.28 (3H, m), 3.76-3.91 (2H, m), 4.17-4.20 (2H, m), 4.31-4.35 (1H, m), 4.70-4.79 (2H, m), 4.86-4.90 (1H, m), 6.05-6.16 (1H, m), 7.15-7.35 (5H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub> · 0.3H<sub>2</sub>O · 0.4AcOEtとして

計算値(%): C, 58.55; H, 7.55; N, 13.88

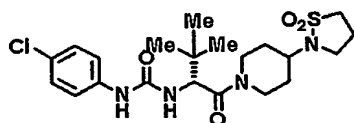
実測値(%): C, 58.73; H, 7.78; N, 13.66

【0159】

## 実施例105

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

## 【化128】



105a) 4-(1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル 4-アミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(1.6g)およびピリジン(0.93g)をジクロロメタン(20ml)に溶解し、0℃に冷却しながら塩化3-クロロプロパンスルホニル(1.1ml)を滴下して0℃で2時間かき混ぜた。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、有機層を分取した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、溶媒を減圧留去して残留物をDMF(50ml)に溶解し、炭酸セシウム(2.6g)を加えて80℃で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、水を加えてから酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、5%クエン酸水溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=3/1から酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色油状物(0.69g, 34%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 1.56-1.69 (2H, m), 1.86-1.90 (2H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.80 (2H, m), 3.15 (2H, t, J=7.6), 3.27 (2H, t, J=6.7), 3.53-3.61 (1H, m), 4.11-4.16 (2H, m).

105b) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸ベンジル

実施例105a)で得た4-(1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.30g)に4N塩化水素酢酸エチル溶液(10ml)を加えて、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物からエタノールと共沸することにより水を除去した。残留物をZ-D-tert-ロイシン(0.27g)、HOBt(0.23g)、トリエチルアミン(0.30g)およびWSC(0.29g)のアセトニトリル(10ml)溶液に加え、室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液、水、5%クエン酸水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して、題記化合物を無色粉末(0.37g, 82%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.97-1.00 (9H, m), 1.56-1.72 (3H, m), 1.89-2.05 (2H, m), 2.30-2.38 (2H, m), 2.62-2.71 (1H, m), 3.11-3.27 (4H, m), 3.60-3.70 (1H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.56-4.60 (1H, m), 4.71-4.72 (1H, m), 5.03-5.13 (2H, m), 5.58-5.61 (1H, m), 7.35-7.36 (5H, m).

105c) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-1-((4-(1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)-2,2-ジメチルプロピル)尿素

実施例105b)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(1,1-ジオキシド-2-イソチアゾリジニル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸ベンジル(0.37g)から実施例104c)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.33g, 85%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.98-1.05 (9H, m), 1.48-1.97 (4H, m), 2.24-2.39 (2H, m), 2.66-2.78 (1H, m), 3.05-3.29 (5H, m), 3.59-3.70 (1H, m), 4.26-4.32 (1H, m), 4.53-4.71 (1H, m), 4.85-4.91 (1H, m), 6.02-6.14 (1H, m), 7.15-7.28 (5H, m).

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.1AcOEtとして

計算値(%): C, 52.58; H, 6.76; N, 11.46

実測値(%): C, 52.61; H, 6.36; N, 11.11

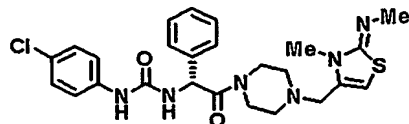
## 【0160】

## 実施例106

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキシ-1-フェニルエチル)尿素



## 【化129】



106a) (1R)-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-フェニルグリシン (0.50g) および HOBt (0.46g) のアセトニトリル溶液 (15ml) 溶液へ WSC (0.58g) を加え、反応混合物を室温で15分間かき混ぜた後、参考例3で得た N-((2Z)-3-メチル-4-(1-ピペラジニル)メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)メタンアミン三塩酸塩 (0.67g)、DBU (0.91g) および トリエチルアミン (0.84ml) のアセトニトリル (5ml) 溶液を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム (酢酸エチル) で精製して題記化合物を淡褐色粉末 (0.90g, 99%) として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.41 (9H, m), 1.87-1.91 (1H, m), 2.26-2.44 (3H, m), 2.98 (3H, s), 3.14 (2H, s), 3.29 (3H, s), 3.37-3.64 (4H, m), 5.54 (1H, d, J=7.8), 5.67 (1H, s), 6.04 (1H, d, J=7.8), 7.29-7.37 (5H, m).

106b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

実施例106a) で得た (1R)-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル (0.42g) から実施例15b) と同様にして題記化合物を無色粉末 (0.43g, 92%) として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.73-2.43 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.15 (2H, s), 3.29 (3H, s), 3.42-3.65 (4H, m), 5.67 (1H, s), 5.83-5.86 (1H, m), 6.50 (1H, m), 6.75 (1H, m), 7.21-7.34 (9H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.2AcOEt として

計算値(%): C, 57.80; H, 5.87; N, 15.68

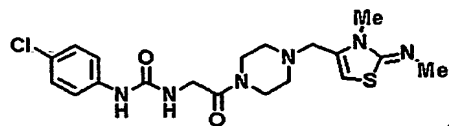
実測値(%): C, 58.06; H, 6.17; N, 15.46

## 【0161】

## 実施例107

N-(4-クロロフェニル)-N'-((2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

## 【化130】



107a) 2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-グリシン (0.44g) から実施例106a) と同様にして題記化合物を黄色固体 (0.84g, 88%) として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 2.42-2.45 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.37-3.98 (7H, m), 5.50 (1H, br), 5.74 (1H, s).

107b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)尿素

実施例107a) で得た 2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル (0.20g

)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(66mg, 29%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.42-2.45 (4H, m), 2.98 (3H, s), 3.29 (2H, s), 3.35 (3H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.66-3.69 (2H, m), 4.25 (2H, s), 5.80 (1H, s), 6.99 (1H, d, J=0.9), 7.22 (2H, dd, J=1.8, 8.7), 7.35 (2H, d, J=8.7), 7.63 (1H, d, J=1.5).

元素分析値 C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 51.17; H, 5.88; N, 18.84

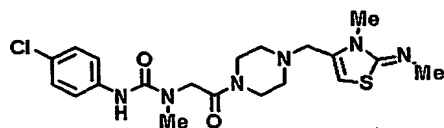
実測値(%): C, 51.43; H, 5.70; N, 18.69

【0162】

実施例108

N'-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル)尿素

【化131】



108a) メチル(2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル

Boc-サルコシン(0.47g)から実施例106a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.95g, 96%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.47 (9H, s), 2.42 (4H, m), 2.92 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.37-4.05 (6H, m), 5.74 (1H, s).

108b) N'-(4-クロロフェニル)-N-メチル-N-(2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル)尿素

実施例108a)で得たメチル(2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.22g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(52mg, 21%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.43-2.46 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.46-3.49 (2H, m), 3.61-3.64 (2H, m), 4.19 (2H, s), 5.74 (1H, s), 6.97 (1H, br), 7.22 (2H, dt, J=1.8, 8.7), 7.32 (2H, dt, J=1.8, 8.7).

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 0.2H<sub>2</sub>O · 0.2AcOEtとして

計算値(%): C, 52.91; H, 6.19; N, 17.80

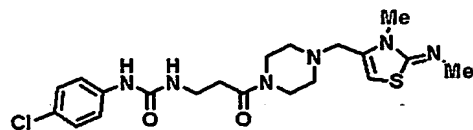
実測値(%): C, 52.75; H, 6.18; N, 17.84

【0163】

実施例109

N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-3-オキソプロピル)尿素

【化132】



109a) 3-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-β-アラニン(0.47g)から実施例106a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.97g, 98%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (9H, s), 2.40-2.44 (4H, m), 2.48-2.52 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.41-3.47 (4H, m), 3.59-3.63 (2H, m), 5.29 (1H, m), 5.74 (1H, s).

109b) N-(4-クロロフェニル)-N'-(3-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒド

ロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-3-オキソプロピル)尿素

実施例109a)で得た3-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-3-オキソプロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.2 g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(50mg, 20%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38-2.44 (4H, m), 2.58 (2H, t, J=5.4), 2.99 (3H, s), 3.24 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.45 (2H, t, J=4.8), 3.53-3.61 (4H, m), 5.72 (1H, s), 5.76 (1H, br), 7.19-7.30 (4H, m).

元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 0.6H<sub>2</sub>O · 0.1AcOEtとして

計算値(%): C, 52.06; H, 6.21; N, 17.86

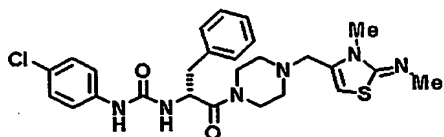
実測値(%): C, 51.85; H, 6.25; N, 17.74

【0164】

実施例110

N-((1R)-1-ベンジル-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

【化133】



110a) (1R)-1-ベンジル-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-フェニルアラニン(0.27g)から実施例106a)と同様にして題記化合物を黄色油状物(0.20g, 42%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.42 (9H, s), 1.80-2.40 (5H, m), 2.92-2.96 (3H, m), 2.99 (3H, s), 3.20-3.29 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.53 (2H, m), 4.80-4.82 (2H, m), 5.39-5.42 (1H, m), 5.68 (1H, s), 7.17-7.29 (5H, m).

110b) N-((1R)-1-ベンジル-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-N'-(4-クロロフェニル)尿素

実施例110a)で得た(1R)-1-ベンジル-2-(4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.19g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を淡褐色粉末(0.11g, 52%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.64-2.35 (4H, m), 2.93-3.14 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.12 (2H, s), 3.30 (3H, s), 3.38-3.59 (4H, m), 5.14-5.18 (1H, m), 5.69 (1H, s), 6.75 (1H, d, J=9.0), 7.16-7.33 (9H, m), 7.62 (1H, s).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.25; H, 6.02; N, 15.68

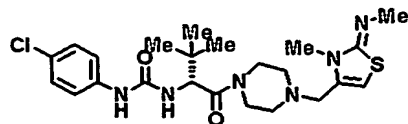
実測値(%): C, 58.05; H, 6.11; N, 15.39

【0165】

実施例111

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化134】



111a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-

チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-tert-ロイシン(0.23g)から実施例106a)と同様にして題記化合物を黄色粉末(0.39g, 89%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.40-2.52 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.50-3.85 (4H, m), 4.48-4.51 (1H, m), 5.32-5.35 (1H, m), 5.74 (1H, s).

111b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例111a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.39g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.12g, 28%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.02 (9H, s), 2.29-2.58 (4H, m), 3.00 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.36 (3H, s), 3.40-3.90 (4H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 5.73 (1H, s), 5.97-6.00 (1H, m), 7.19-7.26 (5H, m).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S · H<sub>2</sub>O · 0.2AcOEtとして

計算値(%): C, 54.07; H, 6.98; N, 15.90

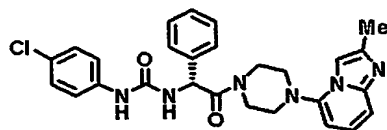
実測値(%): C, 53.87; H, 6.88; N, 15.60

【0166】

実施例112

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化135】



112a) (1R)-2-(4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-フェニルグリシン(0.25g)およびHOBt(0.23g)のアセトニトリル溶液(10ml)溶液へWSC(0.29g)を加え、反応混合物を室温で15分かき混ぜた後、参考例4で得た2-メチル-5-(1-ピペラジニル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン二塩酸塩(0.29g)、DBU(0.30g)およびトリエチルアミン(0.42ml)のアセトニトリル(5ml)溶液を加えた。反応混合物を室温で15時間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を黄色油状物(0.41g, 91%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (9H, m), 2.44 (3H, s), 2.93-3.65 (8H, m), 5.64 (1H, d, J=7.5), 6.02-6.13 (1H, m), 7.06-7.42 (9H, m).

112b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

実施例112a)で得た(1R)-2-(4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル(0.40g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.45g, 定量的, 21%ee)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.72-1.94 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.51-3.99 (6H, m), 5.93 (1H, d, J=7.2), 6.12 (1H, d, J=7.1), 6.50-6.56 (1H, m), 7.07-7.40 (9H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · 1.4H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 61.39; H, 5.69; N, 15.91

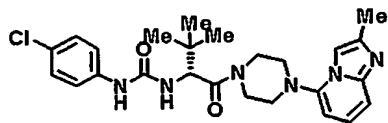
実測値(%): C, 61.64; H, 5.96; N, 15.53

## 【0167】

## 実施例113

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化136】



113a) (1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-tert-ロイシン(0.23g)から実施例112a)と同様にして題記化合物を黄色粉末(0.24g, 56%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02 (9H, s), 1.45 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.14 (4H, m), 3.84-4.00 (4H, m), 4.57 (1H, d, J=9.8), 5.35 (1H, d, J=10.2), 6.25 (1H, d, J=7.1), 7.11-7.33 (3H, m).

113b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例113a)で得た(1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピルカルバミン酸 tert-ブチル(0.24g)から実施例15b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.11g, 41%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.06 (9H, s), 2.48 (3H, s), 3.03-3.16 (4H, m), 3.74-4.14 (4H, m), 4.90 (1H, d, J=9.4), 6.00 (1H, d, J=9.5), 6.22 (1H, d, J=7.2), 7.10-7.34 (8H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> · 0.6H<sub>2</sub>O · 0.3Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 61.34; H, 6.92; N, 16.38

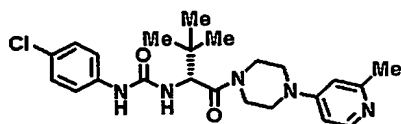
実測値(%): C, 61.13; H, 6.81; N, 16.22

## 【0168】

## 実施例114

1-(4-クロロフェニル)-3-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチル-4-ピリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化137】



114a) 1-ベンジル-4-(2-メチル-4-ピリジニル)ピペラジン

1-ベンジルピペラジン(6.8g)と4-クロロ-2-メチルピリジン(4.9g)の酢酸溶液(20ml)を15時間加熱還流した後、減圧濃縮した。残留物を水に溶解し、炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を褐色油状物(10g, 定量的)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.44 (3H, s), 2.53-2.58 (4H, m), 3.29-3.34 (4H, m), 3.55 (2H, s), 6.46-6.53 (2H, m), 7.29-7.35 (5H, m), 8.16 (1H, d, J=6.2).

114b) 1-(2-メチル-4-ピリジニル)ピペラジン

実施例114a)で得た1-ベンジル-4-(2-メチル-4-ピリジニル)ピペラジン(10.3g)と10%パラジウム炭素(1.0g)をメタノール(200ml)に加え、水素雰囲気下室温で7日間かき混ぜた。触媒をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して題記化合物を無色針状結晶(2.58g, 38%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 2.96-3.01 (4H, m), 3.25-3.30 (4H, m), 6.48-6.55 (2H, m), 8.17 (1H, d, J=6.0).

114c) ((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチル-4-ピリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル

Boc-D-tert-ロイシン(0.23g)の塩化メチレン(5ml)溶液へ氷冷下HOBt(0.20g)、WSC(0.29g)およびトリエチルアミン(0.28ml)を加えた。反応混合物を0℃で15分間かき混ぜた後、実施例114b)で得た1-(2-メチル-4-ピリジニル)ピペラジン(0.18g)を加え、室温でさらに13時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製して題記化合物を無色固体(0.35g, 90%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.43 (9H, s), 2.47 (3H, s), 3.20-3.50 (4H, m), 3.58-3.80 (2H, m), 3.82-3.98 (2H, m), 4.52 (1H, d, J=10.2), 5.31 (1H, d, J=10.2), 6.49-6.53 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=5.8).

114d) 1-(4-クロロフェニル)-3-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチル-4-ピリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例114c)で得た((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-メチル-4-ピリジニル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)カルバミン酸 tert-ブチル(0.35g)のトリフルオロ酢酸(2ml)溶液を室温で1時間かき混ぜた後、減圧濃縮した。残留物をTHF(5ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.3ml)とイソシアヌ酸4-クロロフェニル(0.14g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製した。生成物を酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して題記化合物を無色針状結晶(0.26g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.04 (9H, s), 2.47 (3H, s), 3.12-3.48 (4H, m), 3.60-4.10 (4H, m), 4.86 (1H, d, J=9.4), 5.98 (1H, d, J=9.4), 6.47-6.51 (2H, m), 7.22 (4H, m), 7.37 (1H, s), 8.21 (1H, d, J=5.8).

元素分析値 C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub> · 0.5AcOEtとして

計算値(%): C, 61.53; H, 7.02; N, 14.35

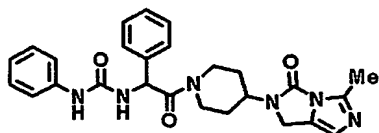
実測値(%): C, 61.90; H, 7.28; N, 14.14

【0169】

実施例115

N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-フェニル尿素

【化138】



115a) 2-(1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩

実施例50a)で得た2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチルカルバミン酸 tert-ブチル(13g)を濃塩酸(30ml)とエタノール(30ml)に溶解し、反応混合物を室温で30分間かき混ぜた後、溶媒を減圧留去し、残留物中の水をエタノールとの共沸により除去して題記化合物を淡黄色粉末(12g, 定量的)として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 1.41-2.09 (4H, m), 2.71-2.76 (3H, m), 2.79-2.81 (1H, m), 3.12-3.40 (1H, m), 3.63-4.12 (3H, m), 4.40-4.55 (2H, m), 4.64 (1H, s), 5.59-5.60 (1H, m), 7.45-7.57 (5H, m), 8.72-8.82 (3H, m).

115b) N-((2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-フェニル尿素

実施例115a)で得た2-(1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.21g)およびDBU(0.15g)をアセトニトリル(10ml)に溶解し、イソシアン酸フェニル(66mg)を加え、室温で2時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラム(酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール=5/1)で精製し、酢酸エチルとジエチルエーテルで固体化して題記化合物(0.14g, 59%)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.34-1.87 (5H, m), 2.56-2.59 (3H, m), 2.64-3.16 (2H, m), 3.77-4.23 (4H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 5.89-5.99 (1H, m), 6.55-6.71 (2H, m), 6.90-7.45 (10H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 64.85; H, 6.07; N, 17.45

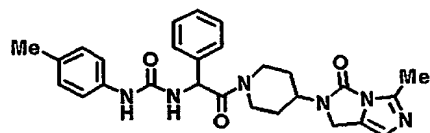
実測値(%): C, 65.04; H, 6.01; N, 17.24

【0170】

実施例116

N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-(4-メチルフェニル)尿素

【化139】



イソシアン酸4-メチルフェニル(73mg)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(92mg, 19%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.62-1.87 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.56-2.60 (3H, m), 2.64-3.16 (2H, m), 3.77-4.23 (4H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 5.88-5.98 (1H, m), 6.60-6.95 (3H, m), 7.06-7.17 (4H, m), 7.35-7.42 (5H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 65.44; H, 6.31; N, 16.96

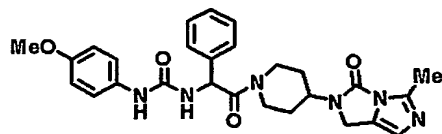
実測値(%): C, 65.45; H, 6.52; N, 16.81

【0171】

実施例117

N-(4-メトキシフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化140】



イソシアン酸4-メトキシフェニル(82mg)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.18g, 72%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.30-1.90 (4H, m), 2.56-2.59 (3H, m), 2.64-3.15 (2H, m), 3.77 (3H, s), 3.76-4.23 (4H, m), 4.76-4.80 (1H, m), 5.87-5.96 (1H, m), 6.42-6.84 (3H, m), 7.16-7.42 (9H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 63.39; H, 6.11; N, 16.43

実測値(%): C, 63.53; H, 6.13; N, 16.13

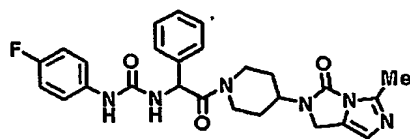
【0172】

実施例118

N-(4-フルオロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダ

ゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化141】



イソシアン酸4-フルオロフェニル(69mg)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.12g, 49%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.29-1.93 (4H, m), 2.56-2.59 (3H, m), 2.64-3.18 (2H, m), 3.79-4.24 (4H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 5.88-5.97 (1H, m), 6.63-6.72 (2H, m), 6.91-7.38 (10H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.1Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 62.67; H, 5.78; N, 16.61

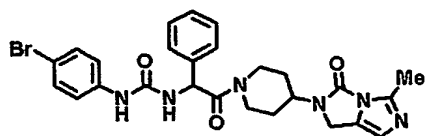
実測値(%): C, 62.89; H, 5.77; N, 16.42

【0173】

実施例119

N-(4-ブロモフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化142】



イソシアン酸4-ブロモフェニル(99mg)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.21g, 76%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32-1.93 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.73-3.22 (2H, m), 3.82-4.30 (4H, m), 4.78-4.82 (1H, m), 5.88-5.95 (1H, m), 6.67-6.87 (2H, m), 7.30-8.04 (10H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>BrN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 55.72; H, 5.04; N, 15.00

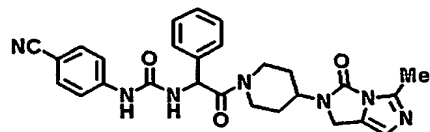
実測値(%): C, 55.80; H, 5.01; N, 14.79

【0174】

実施例120

N-(4-シアノフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化143】



イソシアン酸4-シアノフェニル(72mg)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.21g, 70%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32-1.93 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.65-3.18 (2H, m), 3.79-4.25 (4H, m), 4.76-4.81 (1H, m), 5.89-5.97 (1H, m), 6.66-6.76 (2H, m), 7.13-7.50 (10H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 64.02; H, 5.57; N, 19.36

実測値(%): C, 63.96; H, 5.75; N, 18.98

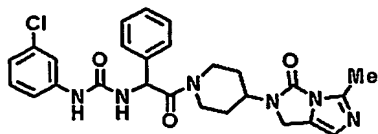
【0175】

実施例121



N-(3-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化144】



イソシアン酸3-クロロフェニル(77mg)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.20g, 79%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32-1.95 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.68-3.19 (2H, m), 3.80-4.29 (4H, m), 4.78-4.84 (1H, m), 5.91-5.99 (1H, m), 6.66-7.69 (12H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 60.52; H, 5.47; N, 16.29

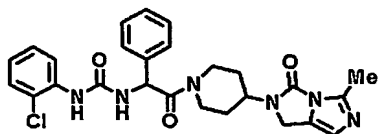
実測値(%): C, 60.81; H, 5.49; N, 16.05

【0176】

実施例122

N-(2-クロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化145】



イソシアン酸2-クロロフェニル(77mg)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.17g, 65%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32-1.92 (4H, m), 2.56-2.59 (3H, m), 2.67-3.14 (2H, m), 3.99-4.26 (4H, m), 4.81-4.85 (1H, m), 5.88-6.00 (1H, m), 6.67-6.72 (1H, m), 6.85-7.48 (10H, m), 8.05-8.08 (1H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 60.52; H, 5.47; N, 16.29

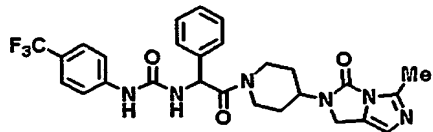
実測値(%): C, 60.70; H, 5.58; N, 16.02

【0177】

実施例123

N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-(4-トリフルオロメチルフェニル)尿素

【化146】



イソシアン酸 4-トリフルオロメチルフェニル(0.10g)から実施例115b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.22g, 82%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.32-1.90 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.70-3.23 (2H, m), 3.81-4.28 (4H, m), 4.79-4.83 (1H, m), 5.90-5.98 (1H, m), 6.67-6.75 (1H, m), 6.83-6.85 (1H, m), 7.30-7.41 (9H, m), 7.78-7.87 (1H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>O · 0.1Et<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 59.19; H, 5.26; N, 15.12

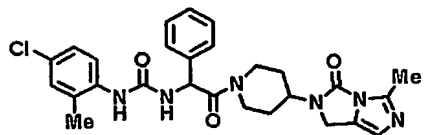
実測値(%): C, 59.30; H, 5.24; N, 14.83

【0178】

実施例124

N-(4-クロロ-2-メチルフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化147】



実施例115a)で得た2-(1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.21g)をアセトニトリル(5.0ml)に溶解し、トリエチルアミン(0.14ml)とイソシアン酸 4-クロロ-2-メチルフェニル(80mg)を加え、室温で15時間かき混ぜた。溶媒を減圧留去し、残留物を酢酸エチルに溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル/ヘキサン=1/1から酢酸エチル)で精製した。生成物を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化して題記化合物を無色粉末(0.16g, 61%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33-1.92 (3H, m), 2.15 (3H, s), 2.56-2.84 (4H, m), 3.78-4.24 (4H, m), 4.77 (1H, d, J=12.4), 5.85-5.94 (1H, m), 6.58-6.73 (3H, m), 7.10-7.13 (2H, m), 7.30-7.43 (6H, m).

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 61.18; H, 5.71; N, 15.86

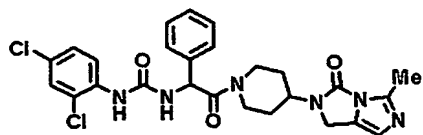
実測値(%): C, 61.31; H, 5.96; N, 15.61

【0179】

実施例125

N-(2,4-ジクロロフェニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化148】



イソシアン酸2,4-ジクロロフェニル(0.09g)から実施例124と同様にして題記化合物を無色粉末(0.13g, 47%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.18-1.88 (4H, m), 2.56-2.59 (3H, m), 2.67-3.20 (2H, m), 3.80-4.26 (4H, m), 4.81 (1H, d, J=13.4), 5.89-6.00 (1H, m), 6.67-6.73 (1H, m), 7.08-7.46 (10H, m), 8.01-8.05 (1H, m).

元素分析値 C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub> · 0.25H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 57.20; H, 4.89; N, 15.39

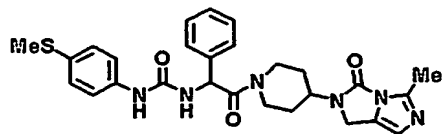
実測値(%): C, 57.19; H, 5.01; N, 15.03

【0180】

実施例126

N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-(4-(メチルチオ)フェニル)尿素

【化149】



イソシアン酸4-メチルチオフェニル(0.22ml)から実施例124と同様にして題記化合物を無色粉末(0.46g, 60%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.19-1.83 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.56-2.59 (3H, m), 2.65-3.13 (2

H, m), 3.78-4.22 (4H, m), 4.77 (1H, d, J=13.2), 5.92-6.02 (1H, m), 6.66-6.86 (2H, m), 7.12-7.19 (4H, m), 7.33-7.40 (5H, m), 7.50-7.66 (1H, m).

元素分析値  $C_{27}H_{30}N_6O_3S \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C, 61.46; H, 5.92; N, 15.93

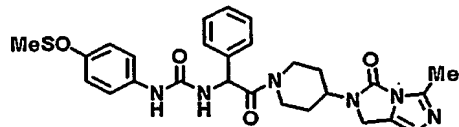
実測値(%): C, 61.62; H, 6.13; N, 15.66

【0181】

実施例127

N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-(4-(メチルスルフィニル)フェニル)尿素

【化150】



実施例126で得たN-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-(4-(メチルチオ)フェニル)尿素(0.10g)と3-クロロ安息香酸(0.05g)から実施例67と同様にして題記化合物を無色粉末(0.08g, 73%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.42-1.85 (4H, m), 2.56-2.59 (3H, m), 2.69 (3H, s), 2.83-3.16 (1H, m), 3.80-4.27 (5H, m), 4.79 (1H, d, J=12.6), 5.89-5.97 (1H, m), 6.67-6.74 (1H, m), 7.01-7.04 (1H, m), 7.34-7.47 (9H, m), 8.26-8.33 (1H, m).

元素分析値  $C_{27}H_{30}N_6O_4S \cdot 0.5AcOEt \cdot 0.5H_2O$ として

計算値(%): C, 59.27; H, 6.00; N, 14.30

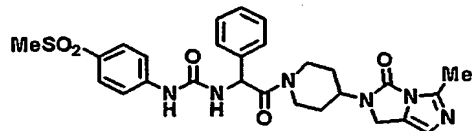
実測値(%): C, 59.31; H, 5.78; N, 14.51

【0182】

実施例128

N-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-(4-(メチルスルホニル)フェニル)尿素

【化151】



実施例126で得たN-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)-N'-(4-(メチルチオ)フェニル)尿素(0.10g)と3-クロロ安息香酸(0.11g)から実施例68と同様にして題記化合物を無色粉末(0.07g, 67%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.48-2.05 (4H, m), 2.56-2.64 (3H, m), 2.77-2.90 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.15-3.28 (1H, m), 3.87-4.30 (4H, m), 4.81 (1H, d, J=13.4), 5.88-5.96 (1H, m), 6.68-6.76 (1H, m), 6.96-6.98 (1H, m), 7.36-7.42 (7H, m), 7.61-7.71 (2H, m), 8.26-8.33 (1H, m).

元素分析値  $C_{27}H_{30}N_6O_4S \cdot 1.5H_2O$ として

計算値(%): C, 56.14; H, 5.76; N, 14.55

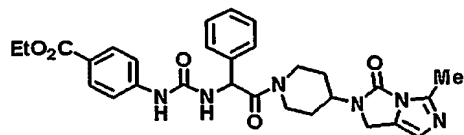
実測値(%): C, 56.11; H, 5.59; N, 14.43

【0183】

実施例129

4-((((2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)アミノ)カルボニル)アミノ)安息香酸エチル

## 【化152】



4-イソシアナト安息香酸エチル(0.30g)から実施例124と同様にして題記化合物を無色粉末(0.54g, 60%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (3H, t, J=7.2), 1.51-1.90 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.73-3.16 (2H, m), 3.80-4.26 (4H, m), 4.33 (2H, q, J=7.2), 4.80 (1H, d, J=9.0), 5.94-6.03 (1H, m), 6.66-6.74 (1H, m), 6.95-6.99 (1H, m), 7.32-7.37 (7H, m), 7.85-8.04 (3H, m).

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>32</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 62.92; H, 6.01; N, 15.18

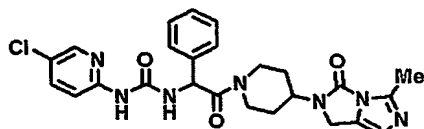
実測値(%): C, 63.00; H, 5.98; N, 15.16

## 【0184】

## 実施例130

N-(5-クロロ-2-ピリジニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

## 【化153】



2-アミノ-5-クロロピリジン(0.64g)とDBU(1.5g)をアセトニトリル(10ml)に溶解し、N,N'-カルボニルジイミダゾール(0.97g)を加えて室温で15時間かき混ぜた。実施例115a)で得た2-(1-(2-アミノ-2-フェニルアセチル)-4-ピペリジニル)-5-メチル-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-3-オン二塩酸塩(0.85g)およびDBU(0.91g)を加えて、反応混合物を室温で15時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムに溶解し、炭酸カリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残留物を塩基性シリカゲルカラム(酢酸エチル)で精製し、酢酸エチルから結晶化して題記化合物(55mg, 5%)を無色粉末として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.87 (4H, m), 2.57-2.60 (3H, m), 2.72-3.19 (2H, m), 3.79-4.24 (4H, m), 4.85-4.90 (1H, m), 5.95-6.03 (1H, m), 6.67-6.70 (1H, m), 6.96-6.99 (1H, m), 7.36-7.55 (6H, m), 8.20-8.23 (2H, m), 9.78-9.84 (1H, m).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>3</sub> · 0.5H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 58.08; H, 5.26; N, 18.97

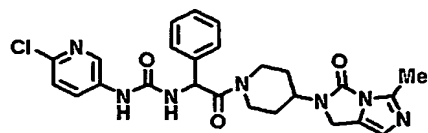
実測値(%): C, 58.35; H, 5.19; N, 19.09

## 【0185】

## 実施例131

N-(6-クロロ-3-ピリジニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

## 【化154】



3-アミノ-6-クロロピリジン(0.39g)から実施例130と同様にして題記化合物を無色粉末(0.40g, 26%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.93 (4H, m), 2.56-2.60 (3H, m), 2.69-3.22 (2H, m), 3.82-4.34 (4H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 5.89-5.95 (1H, m), 6.67-6.85 (2H, m), 7.11-7.14 (

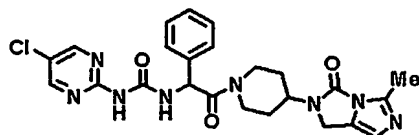
1H, m), 7.37-7.40 (5H, m), 7.94-8.04 (3H, m).  
 元素分析値  $C_{25}H_{26}ClN_7O_3 \cdot 0.8H_2O \cdot 0.2IPE$ として  
 計算値(%): C, 57.97; H, 5.64; N, 18.06  
 実測値(%): C, 57.86; H, 5.36; N, 18.05

【0186】

実施例132

N-(5-クロロ-2-ピリミジニル)-N'-(2-(4-(5-メチル-3-オキソ-1H-イミダゾ[1,5-c]イミダゾール-2(3H)-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキソ-1-フェニルエチル)尿素

【化155】



2-アミノ-5-クロロピリミジン(0.39g)から実施例130と同様にして題記化合物を無色粉末(0.50g, 33%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.38-1.93 (4H, m), 2.57-2.60 (3H, m), 2.69-3.22 (2H, m), 3.82-4.27 (4H, m), 4.84-4.87 (1H, m), 5.91-6.00 (1H, m), 6.67-6.72 (1H, m), 7.38-7.65 (6H, m), 8.50 (2H, s), 9.97-10.09 (1H, m).

元素分析値  $C_{24}H_{25}ClN_8O_3 \cdot 0.3H_2O$ として

計算値(%): C, 56.04; H, 5.02; N, 21.78

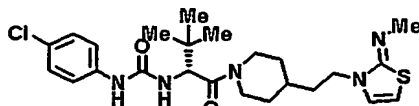
実測値(%): C, 56.05; H, 5.20; N, 21.58

【0187】

実施例133

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素塩酸塩

【化156】



133a) 4-(2-((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-(2-ブromoエチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(D. Brundishら、J. Med. Chem., 42, 4584 (1999); 5.0g)と2-メチルアミノチアゾール(0. Kemalら、J. Chem. Soc. Perkin I, 5, 1569 (1981); 3.9g)のDMF溶液(50ml)にヨウ化カリウム(5.7g)を加えて80℃で12時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素カリウム水溶液に溶解した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムにより精製して、題記化合物を褐色油状物(1.25g, 22%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.06-1.21 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.47 (1H, m), 1.58-1.69 (4H, m), 2.59-2.74 (2H, m), 2.97 (3H, s), 3.75 (2H, t, J=7.4), 4.00-4.16 (2H, br), 5.90 (1H, d, J=4.9), 6.51 (1H, d, J=4.9).

133b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素塩酸塩

実施例133a)で得た4-(2-((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(1.3g)に濃塩酸(2ml)を加え、続いてエタノールで希釈し、減圧濃縮した。残留物にトリエチルアミン(1.7ml)を加えてアセトニトリル(20ml)に溶解し、WSC(1.1g)、HOBt(0.90g)、Boc-D-tert-ロイシン(1.4g)を加え、室温にて12時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物にトリフルオロ酢酸(10ml)を加え、30分かき混ぜた。反応混合物をクロロホルム

ムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、分離した有機層を分取した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリルに溶解し、イソシアン酸4-クロロフェニル(0.60g)を加えて2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製してN-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素を白色固体(0.98g, 47%)として得た。得られた化合物を4N塩酸-酢酸エチル溶液で処理して題記化合物を白色粉末として得た。

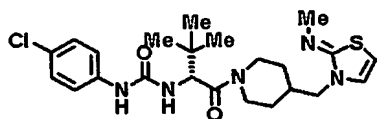
NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 0.88-0.99 (9H, m), 0.99-1.18 (2H, m), 1.56-1.81 (5H, m), 2.57 (1H, m), 2.99 (3H, s), 3.05 (1H, m), 4.04-4.19 (3H, m), 4.41 (1H, m), 4.67 (1H, t, J=9.1), 6.57 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 7.36-7.46 (2H, m), 7.60 (1H, m), 9.07 (1H, m).

【0188】

#### 実施例134

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化157】



134a) 4-(((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-ブromoメチル-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(R. J. DeVitaら、Bioorg. Med. Chem. Lett., 9, 261 (1999); 4.8g)と2-メチルアミノチアゾール(3.9g)から実施例133a)と同様にして題記化合物を褐色油状物(0.75g, 14%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.05-1.53 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.62-1.67 (2H, m), 2.01 (1H, m), 2.67 (2H, t, J=15.0), 2.97 (3H, s), 3.59 (2H, br), 4.12 (2H, br), 5.90 (1H, d, J=4.8), 6.47 (1H, d, J=4.8).

134b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例134a)で得た4-(((2Z)-2-(メチルイミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.70g)から実施例133b)と同様にして題記化合物を白色固体(0.56g, 49%)として得た。

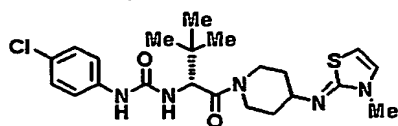
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95-1.08 (9H, m), 1.16-1.35 (2H, m), 1.61-1.88 (2H, m), 2.21 (1H, m), 2.55 (1H, m), 2.97 (3H, s), 3.02 (1H, m), 3.59-3.74 (2H, m), 4.14 (1H, m), 4.62 (1H, m), 4.86 (1H, m), 5.74 (1H, m), 6.15 (1H, m), 6.32 (1H, m), 6.50 (1H, m), 7.15-7.34 (5H, m).

【0189】

#### 実施例135

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化158】



135a) 4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノ-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

N-Boc-4-アミノピペリジン(6.0g)のTHF溶液(100ml)にイソチオシアン酸ベンゾイル (4.1ml)を加え2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をメタノールに溶解し、炭酸カリウムを加えて50℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮した後、残留物を

酢酸エチルに溶解し、1N塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。酢酸エチル溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮して題記化合物を淡黄色固体(7.3g, 94%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.26-1.45 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.98-2.08 (2H, m), 2.90 (2H, t, J=9.8), 3.98-4.10 (3H, m), 6.10 (2H, s), 6.74 (1H, d, J=7.2).

135b) 4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノ-1-ピペリジんカルボン酸 tert-ブチル

実施例135a)で得た4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノ-1-ピペリジんカルボン酸 tert-ブチル(5.0g)をエタノール(50ml)に溶解し、クロロアセトアルデヒド(40%含水: 5.7ml)を加え12時間加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に溶解し、水層を分取した。炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮して題記化合物を淡黄色固体(3.2g, 61%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.33-1.49 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.06 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.56 (1H, m), 4.02 (2H, d, J=10.5), 4.95 (1H, br), 5.71 (1H, d, J=4.8), 6.72 (1H, d, J=4.8).

135c) 4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジんカルボン酸 tert-ブチル

実施例135b)で得た4-(1,3-チアゾール-2-イル)アミノ-1-ピペリジんカルボン酸 tert-ブチル(2.5g)のDMF溶液(50ml)にヨウ化メチル(1.1ml)を加えて80℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムと炭酸カリウム水溶液に溶解した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を淡黄色固体(0.54g, 21%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (9H, s), 1.51-1.85 (4H, m), 2.82-3.08 (3H, m), 3.26 (3H, s), 3.96 (2H, br), 5.83 (1H, d, J=4.8), 6.45 (1H, d, J=4.8).

135d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例135c)で得た4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジんカルボン酸 tert-ブチル(0.50g)から実施例133b)と同様にして題記化合物を白色固体(0.48g, 61%)として得た。

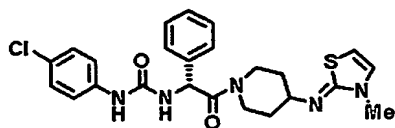
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (9H, s), 1.51-2.00 (4H, m), 3.02 (1H, m), 3.20 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.46 (1H, m), 4.07-4.20 (2H, m), 4.96 (1H, m), 5.87 (1H, d, J=4.7), 6.37 (1H, d, J=9.0), 6.47 (1H, d, J=4.7), 7.14-7.29 (4H, m), 7.90 (1H, s).

【0190】

実施例136

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジニル)-2-オキシ-1-フェニルエチル)尿素

【化159】



実施例135c)で得た4-(((2Z)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン)アミノ)-1-ピペリジんカルボン酸 tert-ブチル(0.30g)から実施例133b)と同様にして題記化合物を無色粉末(0.22g, 46%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.24-1.83 (4H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.18-3.25 (3H, m), 3.30-3.49 (2H, m), 3.82 (1H, m), 4.00-4.20 (1H, m), 5.80-5.83 (1H, m), 5.99-6.02 (1H, m), 6.41-6.45 (1H, m), 7.07-7.37 (10H, m), 7.77-7.80 (1H, m).

元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>2</sub>Sとして

計算値(%): C, 59.56; H, 5.41; N, 14.47

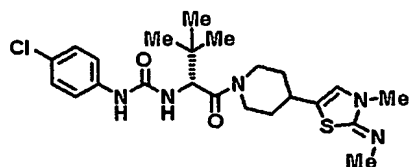
実測値(%): C, 59.42; H, 5.40; N, 14.36

## 【0191】

## 実施例137

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化160】



137a) 4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-(1-ブromo-2-オキシエチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(21g)とN,N'-ジメチルチオ尿素(6.0g)のエタノール溶液(300ml)を加熱還流した。反応混合物を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチルと水に溶解し、水層を分取した。炭酸カリウム水溶液を加えて塩基性にし、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して題記化合物を淡黄色固体(12g, 57%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.47 (9H, s), 1.46-1.55 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 2.55 (1H, m), 2.78 (2H, m), 2.98 (3H, s), 3.23 (3H, s), 4.14 (2H, br), 6.17 (1H, s).

137b) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例137a)で得た4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.29g)から実施例133b)と同様にして題記化合物を淡黄色固体(0.23g, 52%)として得た。

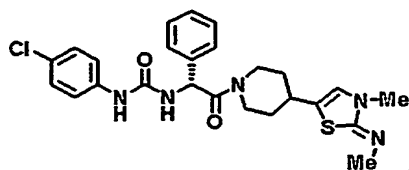
NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96-1.08 (9H, m), 1.36-1.52 (2H, m), 1.90-2.03 (2H, m), 2.60-2.76 (2H, m), 2.93-3.03 (3H, m), 3.17 (1H, m), 3.44 (3H, s), 4.30 (1H, m), 4.60 (1H, m), 4.83 (1H, d, J=9.0), 6.25-6.39 (2H, m), 7.12-7.22 (2H, m), 7.22-7.33 (3H, m), 7.93 (1H, m).

## 【0192】

## 実施例138

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2-(4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジニル)-2-オキシ-1-フェニルエチル)尿素塩酸塩

## 【化161】



実施例137a)で得た4-((2Z)-3-メチル-2-(メチルイミノ)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.16g)から実施例133b)と同様にして題記化合物(0.19g, 71%, 70%ee)を無色粉末として得た。

NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.44-1.91 (4H, m), 2.68-3.40 (7H, m), 3.51-3.56 (3H, m), 3.90-4.10 (1H, m), 4.44-4.48 (1H, m), 5.75-5.81 (1H, m), 7.05-7.11 (1H, m), 7.23-7.44 (9H, m), 9.07-9.09 (1H, m), 9.88 (1H, br).

元素分析値 C<sub>25</sub>H<sub>29</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S · H<sub>2</sub>Oとして

計算値(%): C, 54.35; H, 5.66; N, 12.68

実測値(%): C, 54.39; H, 5.65; N, 12.60

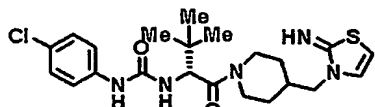
## 【0193】

## 実施例139



N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

【化162】



139a) 4-((2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-ブロモメチル-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(4.8g)と2-アミノチアゾール(3.4g)から実施例133a)と同様にして題記化合物を褐色油状物(0.90g, 18%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.08-1.22 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.67 (2H, d, J=12.9), 2.05 (1H, m), 2.68 (2H, t, J=13.2), 3.57 (2H, br), 4.12 (2H, br), 5.77 (1H, d, J=4.8), 6.33 (1H, d, J=4.8).

139b) 4-(((2Z)-2-((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例139a)で得た4-((2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.9g)とトリエチルアミン(0.93ml)のジクロロメタン溶液(10ml)に氷冷下、クロロギ酸アリル(0.35ml)を加えて0℃で12時間かき混ぜた。反応混合物に氷片を加えて反応を停止し、酢酸エチルと水で希釈した。有機層を分取し、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して題記化合物を無色固体(1.1g, 96%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.10-1.28 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.10 (1H, m), 2.65 (2H, t, J=11.0), 3.98 (2H, d, J=7.2), 4.69-4.74 (2H, m), 5.23 (1H, d, J=10.2), 5.35 (1H, d, J=15.8), 6.05 (1H, m), 6.58 (1H, d, J=4.8), 6.81 (1H, d, J=4.8).

139c) (2Z)-3-(1-(2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル

実施例139b)で得た4-(((2Z)-2-((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.49g)を4N塩酸-ジオキサン溶液(10ml)に溶解し、室温で4時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリルに溶解し、トリエチルアミン(0.36ml)、WSC(0.37g)、HOBt (0.29g)、Boc-D-tert-ロイシン(0.44g)を加え、室温で12時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をクロロホルムと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に溶解した。有機層を分取し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去した。残留物を4N塩酸-ジオキサン溶液に溶解して室温で4時間かき混ぜた。反応混合物に炭酸カリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残留物をアセトニトリルに溶解し、イソシアン酸4-クロロフェニルを加えて2時間かき混ぜた。反応混合物を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を白色固体(0.35g, 50%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.96-1.08 (9H, m), 1.20-1.35 (2H, m), 1.63-1.79 (2H, m), 2.29 (1H, m), 2.55 (1H, m), 3.03 (1H, m), 3.85 (1H, m), 4.03 (1H, d, J=7.7), 4.22 (1H, m), 4.61-4.74 (3H, m), 4.87 (1H, t, J=9.8), 5.23 (1H, d, J=10.4), 5.35 (1H, d, J=17.2), 6.06 (1H, m), 6.59-6.84 (2H, m), 7.16-7.23 (4H, m).

139d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)メチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例139c)で得た(2Z)-3-(1-(2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル(0.33g)とメルドラム酸(0.13g)をTHF(10ml)に溶解し、溶液を脱気、アルゴン置換した。テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.07g)を加え、アルゴン雰囲気下12時間かき混ぜた。析出した不溶物をろ去、ろ液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムで精

製して題記化合物を淡黄色固体(0.14g, 51%)として得た。

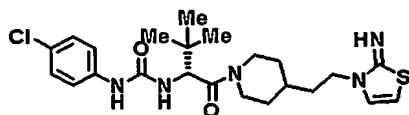
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.95-1.08 (9H, m), 1.18-1.33 (2H, m), 1.61-1.86 (2H, m), 2.20 (1H, m), 2.58 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.43-3.63 (3H, m), 4.23 (1H, m), 4.63 (1H, m), 4.90 (1H, m), 5.74 (1H, m), 6.15-6.34 (2H, m), 7.15-7.34 (5H, m), 7.65 (1H, s)

# 【0194】

## 実施例140

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

# 【化163】



140a) 4-(2-(2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

4-(2-ブプロモエチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(5.0g)と2-アミノチアゾール(3.4g)から実施例133a)と同様にして題記化合物を褐色油状物(1.1g, 20%)として得た。  
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.04-1.25 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.50 (1H, m), 1.60-1.74 (4H, m), 2.67 (2H, t, J=11.0), 3.74 (2H, t, J=7.2), 4.07 (2H, d, J=11.0), 5.77 (1H, d, J=4.8), 6.37 (1H, d, J=4.8), 7.15-7.34 (5H, m), 7.65 (1H, s).

140b) 4-(2-((2Z)-2-((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例140a)で得た4-(2-(2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(1.0g)から実施例139b)と同様にして題記化合物を白色固体(1.3g, 96%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12-1.22 (2H, m), 1.38 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.69-1.76 (4H, m), 2.66 (2H, t, J=13.5), 4.08-4.20 (4H, m), 4.69-4.72 (2H, m), 5.20-5.25 (2H, m), 5.32-5.40 (2H, m), 5.97-6.11 (1H, m), 6.60 (1H, d, J=4.8), 6.86 (1H, d, J=4.8).  
140c) (2Z)-3-(1-(2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)エチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル

実施例140b)で得た4-(2-((2Z)-2-((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチル(0.48g)から実施例139c)と同様にして題記化合物を白色固体(0.40g, 59%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.97-1.06 (9H, m), 1.18-1.33 (2H, m), 1.53-1.87 (5H, m), 2.59 (1H, m), 3.03 (1H, m), 4.07-4.20 (3H, m), 4.60 (1H, m), 4.67-4.72 (2H, m), 4.89 (t, J=8.7), 5.23 (1H, d, J=10.4), 5.36 (1H, d, J=17.1), 6.10 (1H, m), 6.61 (1H, m), 6.83 (1H, m), 7.16-7.25 (4H, m), 7.33 (1H, d, J=10.4).

140d) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-(2-(2-イミノ-1,3-チアゾール-3(2H)-イル)エチル)-1-ピペリジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例140c)で得た(2Z)-3-(1-(2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3,3-ジメチルブチロイル)-4-ピペリジニル)エチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル(0.38g)から実施例139d)と同様にして題記化合物を淡黄色固体(0.24g, 74%)として得た。

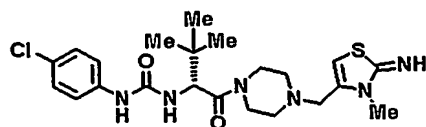
NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.00 (9H, s), 1.17-1.32 (2H, m), 1.55-1.86 (5H, m), 2.58 (1H, m), 3.02 (1H, m), 3.64-3.78 (2H, m), 4.16 (1H, d, J=13.4), 4.58 (1H, m), 4.88 (1H, t, J=9.1), 5.76 (1H, t, J=5.2), 6.19 (1H, d, J=9.2), 6.34 (1H, dd, J=4.9, 13.4), 7.15-7.29 (4H, m), 7.51 (1H, m).

# 【0195】

## 実施例141

N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2-イミノ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

## 【化 164】



141a) 4-((2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

Boc-ピペラジン(4.67g)と2-アミノ-4-クロロメチルチアゾール塩酸塩(WO 0190090; 5.1g)、炭酸カリウム(8.4g)のDMF溶液(100ml)を65℃で12時間かき混ぜた。析出した不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムで精製して題記化合物を茶色固体(5.6g, 74%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.45 (9H, s), 2.36-2.46 (4H, m), 3.42-3.49 (4H, m), 4.94 (2H, s), 6.32 (1H, s).

141b) 4-((2-イミノ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例141a)で得た4-((2-アミノ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(5.5g)から実施例135c)と同様にして題記化合物を淡黄色固体(0.56g, 10%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 2.36-2.41 (4H, m), 3.20 (2H, s), 3.39 (3H, s), 3.9-3.45 (4H, m), 5.30 (1H, s), 5.64 (1H, s).

141c) 4-(((2Z)-2-(((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル

実施例141b)で得た4-((2-イミノ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル(0.59g)から実施例139b)と同様にして題記化合物を白色固体(0.63g, 83%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.46 (9H, s), 2.34-2.42 (4H, m), 3.37-3.43 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.73 (2H, s), 4.69 (2H, d, J=6.0), 5.21 (1H, d, J=11.5), 5.35 (1H, d, J=17.1), 5.98-6.08 (1H, m), 6.38 (1H, s).

141d) (2Z)-3-(4-(2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3,3-ジメチルブチロイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル

実施例141c)で得た4-(((2Z)-2-(((アリルオキシ)カルボニル)イミノ)-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチル(0.46g)から、実施例139c)と同様にして題記化合物を白色固体(0.23g, 35%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.01 (9H, s), 2.28-2.59 (4H, m), 3.34-3.45 (3H, m), 3.55 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.69-3.76 (2H, m), 4.71 (2H, d, J=5.7), 4.81 (1H, d, J=9.2), 5.22 (1H, dd, J=1.1, 10.4), 5.36 (1H, d, J=17.4), 5.75 (1H, d, J=9.4), 6.03 (1H, m), 6.39 (1H, s), 6.78 (1H, s), 7.21-7.25 (4H, m).

141e) N-(4-クロロフェニル)-N'-((1R)-2,2-ジメチル-1-((4-((2-イミノ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-4-イル)メチル)-1-ピペラジニル)カルボニル)プロピル)尿素

実施例141d)で得た(2Z)-3-(4-(2-(N'-(4-クロロフェニル)ウレイド)-3,3-ジメチルブチロイル)-1-ピペラジニル)メチル)-3-メチル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデンカルバミン酸アリル(0.21g)から実施例139d)と同様にして題記化合物を淡黄色固体(0.14g, 81%)として得た。

NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.02 (9H, s), 2.21-2.52 (4H, m), 3.17 (2H, s), 3.34 (3H, s), 3.41 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.78-3.93 (2H, m), 4.84 (1H, d, J=9.4), 5.61 (1H, s), 6.13 (1H, d, J=9.4), 7.17-7.27 (4H, m), 7.45 (1H, s).

## 【0196】

## 製剤例 1

本発明における式(I)で表される化合物またはその塩を有効成分として含有するFXa阻害剤(例、深部静脈血栓症治療剤、心原性脳梗塞治療剤など)は、例えば、次のよう

な処方によって製造することができる。

なお、以下の処方において活性成分以外の成分（添加物）は、日本薬局方、日本薬局方  
 外医薬品規格または医薬品添加物規格における収載品などを用いることができる。

#### 1. カプセル剤

- |                   |        |
|-------------------|--------|
| (1) 実施例20で得られた化合物 | 120 mg |
| (2) ラクトース         | 210 mg |
| (3) 微結晶セルロース      | 27 mg  |
| (4) ステアリン酸マグネシウム  | 3 mg   |
| 1 カプセル            | 360 mg |

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの  
 (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 2. カプセル剤

- |                   |        |
|-------------------|--------|
| (1) 実施例74で得られた化合物 | 120 mg |
| (2) ラクトース         | 210 mg |
| (3) 微結晶セルロース      | 27 mg  |
| (4) ステアリン酸マグネシウム  | 3 mg   |
| 1 カプセル            | 360 mg |

(1)、(2) と (3) および (4) の 1/2 を混和した後、顆粒化する。これに残りの  
 (4) を加えて全体をゼラチンカプセルに封入する。

#### 3. 錠剤

- |                   |         |
|-------------------|---------|
| (1) 実施例20で得られた化合物 | 120 mg  |
| (2) ラクトース         | 174 mg  |
| (3) コーンスターチ       | 54 mg   |
| (4) 微結晶セルロース      | 10.5 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム  | 1.5 mg  |
| 1 錠               | 360 mg  |

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化す  
 る。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

#### 4. 錠剤

- |                   |         |
|-------------------|---------|
| (1) 実施例74で得られた化合物 | 120 mg  |
| (2) ラクトース         | 174 mg  |
| (3) コーンスターチ       | 54 mg   |
| (4) 微結晶セルロース      | 10.5 mg |
| (5) ステアリン酸マグネシウム  | 1.5 mg  |
| 1 錠               | 360 mg  |

(1)、(2)、(3)、(4) の 2/3 および (5) の 1/2 を混和した後、顆粒化す  
 る。残りの (4) および (5) をこの顆粒に加えて錠剤に加圧成型する。

#### 製剤例 2

日局注射用蒸留水 50 ml に実施例74で得られた化合物 50 mg を溶解した後、日局注  
 射用蒸留水を加えて 100 ml とする。この溶液を滅菌条件下でろ過し、次にこの溶液 1  
 ml ずつを取り、滅菌条件下、注射用バイアルに充填し、凍結乾燥して密閉する。

【0197】

#### 実験例 1

(1) ヒト活性化血液凝固第 X 因子 (FXa) 阻害作用

実験方法: 96穴マイクロプレートに 0.145 M 食塩及び 2 mM 塩化カルシウム含有 0.  
 05 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.3) 225  $\mu$ l、試料 (試験化合物をジメチルスルフ  
 ォキシドに溶解) 5  $\mu$ l 及びヒト FXa (0.3 unit/ml) 10  $\mu$ l を加えて 37  
 °C で約 10 分間反応させた後、基質 (3 mM, S-2765) 10  $\mu$ l を添加して 37 °C  
 で 10 分間反応させた。次いで、50% 酢酸水 25  $\mu$ l を加えて反応を停止させた後、分

光度計により 405 nm の吸光度の変化を測定し、FXa 作用を 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。

#### 【0198】

##### (2) In vitro 凝固時間測定法

###### (2-1) 外因系凝固時間 (PT) 測定法:

PT 試薬 (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact, DIAGNOSTICA STAGO) により測定した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97  $\mu$ l に薬物 3  $\mu$ l を添加し、37°C で 4 分間予備加温した。上記血漿 50  $\mu$ l に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を 100  $\mu$ l 添加した後、凝固までの時間を測定した。薬物はジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は、薬物の代わりに DMSO を添加したときの凝固時間をもとに算出した。

###### (2-2) 内因系凝固時間 (APTT) 測定法:

STA-APTT-LT (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。ヒト正常血漿 97  $\mu$ l に薬物 3  $\mu$ l を添加した。血漿 50  $\mu$ l に対し活性部分トロンボプラスチン溶液を 50  $\mu$ l 添加し、37°C で 4 分間予備加温した。25 mmol/l の CaCl<sub>2</sub> 溶液 50  $\mu$ l を添加して、凝固までの時間を測定した。薬物は DMSO に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は (2-1) と同様に算出した。

###### (2-3) トロンビン凝固時間 (TT) 測定法:

フィブリノーゲン試薬 (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置により測定した。フィブリノーゲン試薬 (トロンビン含有) を 5 mL の蒸留水にて溶解した後、0.5% ウシ血清アルブミン添加生理食塩水で 20 倍希釈して調整した。ヒト正常血漿 (新鮮ヒト血漿 FFP, 積水化学工業) 97  $\mu$ l に薬物 3  $\mu$ l を添加し、37°C で 3 分間予備加温した。上記血漿 50  $\mu$ l に対し、トロンビン溶液 100  $\mu$ l 添加し、凝固までの時間を測定した。薬物は DMSO に溶解して使用した。凝固時間 2 倍延長濃度は (2-1) と同様に算出した。

#### 【0199】

##### (3) Ex vivo 凝固時間測定法 (マウス)

###### (3-1) 静脈内投与:

雄性 ICR マウス (25 - 35g, 日本クレア) を使用した。ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、尾静脈より薬物を 5 ml/kg の容量で単回投与した。投与 5 分後に、腹部大動脈もしくは心臓より 3.8% クエン酸ナトリウム (チトラール, 山之内製薬) 1/10 容にて 0.8 ml 採血し、3000rpm で 15 分間遠心し血漿を得た。上記血漿 50  $\mu$ l に対し、ウサギ脳由来組織トロンボプラスチン溶液を 100  $\mu$ l 添加した後、凝固までの時間を測定した。凝固時間は PT 試薬 (DIAGNOSTICA STAGO) を用い、自動血液凝固時間測定装置 (STA compact) により測定した。薬物はジメチルアセトアミドと 1/10 N 塩酸と生理食塩液を混合した溶液に溶解して使用し、対照群には薬物の代わりにジメチルアセトアミドと 1/10 N 塩酸と生理食塩液を混合した溶液を投与した。薬物の活性は、対照群の凝固時間に対する薬物投与群の凝固時間の比 (%) で示した。

###### (3-2) 経口投与:

雄性 ICR マウス (25 - 35g, 日本クレア) を使用した。12 時間以上絶食したマウスに薬物を 5 ml/kg の容量にて強制経口投与した。投与 1 時間後にペントバルビタール (50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて腹部大動脈より採血した。薬物は 0.5% メチルセルロースに懸濁して使用し、対照群には薬物の代わりに 0.5% メチルセルロースを投与した。その他は (3-1) と同様に行った。

#### 【0200】

##### (4) In vivo 抗血栓作用測定法

###### (4-1) ラット動静脈シャント法:

Umetsu らの方法 (Thromb. Haemostas., 39, 74-73, (1978)) に準じた。雄性 SD 系ラット (200-350g, 日本クレア) を用い、ペントバルビタール (50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左頸静脈と右頸静脈との間に、絹糸を装着したポリエチレンチューブの体外循環路を作成した。血液凝固を防ぐため、予めチューブ内にヘパリン (50U/ml) を含む生理食塩水を

満たした。血液を15分間循環させ、その間に絹糸に付着した血栓の湿重量を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて行った。経口投与の場合、薬物は0.5%メチルセルロースに懸濁して絶食下で投与(2ml/kg)し、対照群には薬物の代わりに0.5%メチルセルロースを投与した。静脈内投与の場合は薬物は生理食塩水に溶解して尾静脈より1ml/kgの容量で投与し、対照群には薬物の代わりに生理食塩水を投与した。薬物の活性は対照群の血栓湿重量に対する薬物投与群の湿重量の比(%)で算出した。

#### (4-2) ラット腹部大静脈部分結紮モデル

雄性SD系ラット(200-400g, 日本クレア)を使用した。ペントバルビタール(50mg/kg, i.p.) 麻酔下にて腹部大静脈を丁寧に剥離した後、腹部大静脈の腎静脈分岐部およびその1cm下流の所に糸をかけ、間にある分枝をすべて結紮した。左大腿静脈よりバルーンカテーテル(Fogarty 2F, Baxter)を挿入し、2本の糸の間を200-300mlの空気で膨らませたバルーンで3回傷害した。バルーンカテーテルを抜き、腎静脈分岐部にかけた糸を26Gの針と一緒に結んだ後、針を取り除くことで部分結紮を作成した。30分後、もう1本の糸を結び、2本の糸の間にできた血栓を丁寧に摘出し、血栓の湿重量を風防付き分析天秤(BP110 S, Satorius)により測定し

た。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて(4-1)と同様に行った。薬物の活性は(4-1)と同様にして算出した。

#### (4-3) ラット深部静脈血栓症(DVT)モデル

雄性SD系ラット(200-350g, 日本クレア)を用いた。ペントバルビタール(50 mg/kg, i.p.) 麻酔下にて、左大腿静脈にポリエチレンチューブを挿入した。ポリエチレンチューブには、予めガイドワイヤーに接続した絹糸(長さ5cm)を挿入し、血液凝固を防ぐため、ヘパリン(50U/ml)を含む生理食塩水を満たした。ポリエチレンチューブを腹部大静脈に到達するまで挿入した後、ガイドワイヤーを用い絹糸を腹部大静脈に静置した。30分間静置後、尾静脈よりヘパリン(200U/kg)を静脈内投与した。上腕動脈切断により放血した後、腹部を開腹して絹糸を取り出し、付着した血栓の湿重量(絹糸の重量を含む)を測定した。薬物の投与は経口あるいは静脈内投与にて(4-1)と同様に行った。血栓のみの湿重量は、(絹糸に付着した血栓の湿重量) - (ヘパリン採血した静脈血に絹糸を浸して測定した湿重量)の計算式より求めた。薬物の活性は(4-1)と同様にして算出した。

### 【0201】

#### 実験結果

表1に実験例1(1)で求めたIC<sub>50</sub>値を示す。これより、本発明の化合物は優れたFXa阻害作用を示すことが明らかである。

【表1】

| 実施例番号 | IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例番号 | IC <sub>50</sub> (nM) |
|-------|-----------------------|-------|-----------------------|
| 20    | 18                    | 40    | 10                    |
| 37    | 26                    | 74    | 50                    |

#### 【産業上の利用可能性】

### 【0202】

本発明の化合物(I)またはその塩は、優れたFXa阻害作用を有し、出血の副作用も少なく、また経口吸収しうる抗血液凝固剤として有用であり、血栓や梗塞に基づく各種疾病の予防・治療に有利に用いられる。

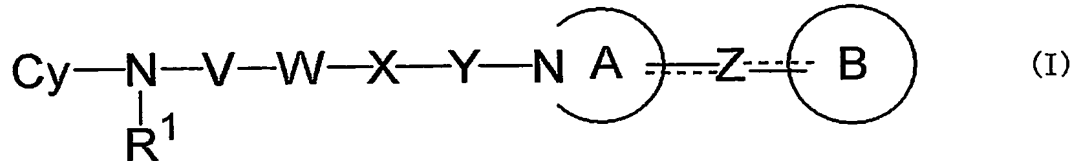
【書類名】 要約書

### 【要約】

【課題】 血栓症治療薬として有用なウレア誘導体を提供する。

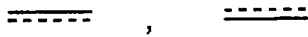
【解決手段】 式 (I)

【化1】



〔式中、C<sub>y</sub>は置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香族複素環基を示し、R<sup>1</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示し、Vは-C(O)-、-S(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-を示し、Wは-N(R<sup>2</sup>)-、-O-または結合手を示し(R<sup>2</sup>は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す)、Xは置換されていてもよいアルキレンを示し、Yは-C(O)-、-S(O)-または-S(O)<sub>2</sub>-を示し、Zは結合手、置換されていてもよい鎖状炭化水素基または-N=を示し、環Aは置換されていてもよい非芳香族含窒素複素環を示し、環Bは置換されていてもよい含窒素複素環を示し、

【化2】



はそれぞれ独立して一重結合または二重結合を示し、 $R^1$  は  $R^2$  と結合して置換されているともよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよく、 $R^2$  は X の置換基と結合して置換されているともよい非芳香族含窒素複素環を形成していてもよい。] で表される化合物またはその塩。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 4 2 0 0 3 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 9 3 4 ]

1. 変更年月日

1 9 9 2 年 1 月 2 2 日

[変更理由]

住所変更

住 所

大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号

氏 名

武田薬品工業株式会社



# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/018717

International filing date: 15 December 2004 (15.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-420031  
Filing date: 17 December 2003 (17.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 February 2005 (17.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☒ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**